

## ПЕДИАТРИЯ

### Авторы номера

Намазова-Баранова Л. С.  
Горелов А. В.  
Геппе Н. А.  
Макарова С. Г.  
Новик Г. А.  
Кожевникова Т. Н.  
Лукушкина Е. Ф.  
Суменко В. В.  
Вишнёва Е. А.  
Заболотских Т. В.  
Витебская А. В.  
Дронов И. А.  
Павлинова Е. Б.  
Сичинава И. В.  
Баяндина Г. Н.  
Камалова А. А.  
Малявина У. С.  
Фарбер И. М.  
Цахилова С. Г.  
Игнатова Т. Н.  
и другие

### Лидия Дмитриевна Сидорова

Интервью с академиком РАН,  
почетным профессором Новосибирского  
государственного медицинского университета  
Минздрава России  
читайте на с. 6–7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 4 (133), 2017



Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Педиатрия со специальной  
рубрикой «Аллергология»  
№ 4 (133), 2017 год

Включен в Перечень рецензируемых  
научных изданий, в которых должны  
быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук,  
на соискание ученой степени доктора наук

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

Геппе Н. А.,  
д. м. н., профессор, Первый Московский  
государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова  
Минздрава России

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

Бельмер С. В.,  
д. м. н., профессор

Горелов А. В.,  
член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Дронов И. А.,  
к. м. н.

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

Козлова Л. В.,  
д. м. н., профессор

Кондюрина Е. Г.,  
д. м. н., профессор

Конь И. Я.,  
д. м. н., профессор

Лукушкина Е. Ф.,  
д. м. н., профессор

Малахов А. Б.,  
д. м. н., профессор

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

Ревакина В. А.,  
д. м. н., профессор

Студеникин В. М.,  
д. м. н., профессор

Таточенко В. К.,  
д. м. н., профессор

Щербакowa М. Ю.,  
д. м. н., профессор

С полной версией списка членов  
редакционного совета журнала «Доктор.Ру»  
можно ознакомиться на сайте  
[www.medicina-journal.ru](http://www.medicina-journal.ru)

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ПЕДИАТРИЯ



**Геппе Наталья Анатольевна**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая  
кафедрой детских болезней Первого Московского  
государственного медицинского университета  
имени И. М. Сеченова Минздрава России

Уважаемые читатели!

2017 год — юбилейный для журнала «Доктор.Ру», на протяжении  
15 лет издание эффективно развивается. В тематических выпусках  
«Доктор.Ру» Педиатрия специалисты делятся результатами исследований  
и практическим опытом. Полнотекстовые версии материалов доступны  
на сайтах [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Блок научных статей номера открывает материал, посвященный  
табакокурению и его распространенности среди детей. Понимание этой  
проблемы растет. Курение негативно сказывается на здоровье будущих  
поколений и способствует увеличению частоты острых и хронических  
заболеваний. Поэтому необходимо усилить профилактическую  
работу, искать ее новые формы.

Мы продолжаем знакомить читателей с редкими клиническими примерами  
и в рамках этой темы предлагаем материал о прогрессе в терапии  
гипофосфатазии. В специальной рубрике «Аллергология» авторы  
представляют новый взгляд на проблемы питания и лечения  
респираторных заболеваний у пациентов с аллергией.

В этом году исполняется 170 лет со дня рождения Нила Федоровича  
Филатова, основоположника многих направлений в педиатрии, которые  
сегодня продолжают реализовываться с современных позиций. Его детальные  
клинические наблюдения, алгоритмы диагностики и подходы к лечению  
не утратили значения и в наши дни. Мы помним научный подвиг этого  
выдающегося врача — внедрение уникального для своего времени метода  
лечения противодифтерийной сывороткой.

Профессиональный и творческий путь известных людей был и остается ярким  
примером для молодежи, он отражает становление и развитие медицины,  
взаимосвязь ее различных направлений. В данном выпуске мы знакомим  
читателей с академиком РАН Лидией Дмитриевной Сидоровой — терапевтом,  
пульмонологом, большим другом и учителем педиатров.

## MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1 **Prof. N. A. Geppe:** "In 2017, *Doctor.Ru* celebrates its anniversary; it has been developing well for 15 years..."

## 2–3 DOCTOR.RU'S 15TH ANNIVERSARY

## INTERVIEW

- 6–7 **Academician L. D. Sidorova, Member of the Russian Academy of Sciences:** "In Siberia pulmonary problems have always been more urgent than in European Russia..."

## PEDIATRICS

- 8–13 **The Effects of Tobacco Smoking on Respiratory Function in Children and Adolescents.**  
T. N. Kozhevnikova, I. V. Grivas, I. V. Pomogayev, V. S. Malyshev
- 14–18 **Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children.**  
N. A. Geppe, I. A. Dronov, G. N. Bayandina
- 19–24 **The Efficacy of Essential Oil Inhalation in Children with Acute Respiratory Illnesses.**  
E. I. Danilova, O. Yu. Trusova, V. V. Sumenko, T. N. Ignatova, E. V. Azarova
- 25–29 **The Programming Effects of Complementary Feeding.**  
E. F. Lukushkina, M. G. Medyantseva, I. N. Vlasova, V. V. Meshcheryakova, E. G. Novopoltseva, A. A. Kamalova
- 30–33 **Effects of Maternal Autoantibodies on Development of the Fetal Nervous System.**  
S. G. Tsakhilova, A. V. Khmel'nitskaya, I. Ye. Gulin, A. A. Malsagova, A. M. Begizova
- 34–38 **Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Babies, an Urgent Issue.**  
E. B. Pavlinova, G. A. Sakhipova
- 40–44 **Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia.**  
T. V. Zabolotskikh, A. S. Kireeva, S. V. Medvedeva, E. K. Gertsenberger, A. V. Lir, Ye. V. Nizovskaya
- 45–48 **Vitamin D Deficiency and Autoimmune Diseases.**  
A. V. Vitebskaya, M. I. Tikhaya
- 49–53 **Juvenile Autoimmune Hepatitis as Part of Polyglandular Autoimmune Syndrome.**  
E. N. Tyurina, A. V. Gorelov, I. V. Sichinava, A. Ya. Shishov, E. V. Borisova, M. I. Grammatopulo

## ALLERGOLOGY

- 54–60 **The Use of Coryzalia in Children with Acute Infectious or Persistent Allergic Rhinitis.**  
N. A. Geppe, I. M. Farber, I. V. Ozyorskaya, U. S. Malyavina, V. S. Malyshev, D. G. Bukharov
- 61–68 **Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Choice of Formula. Review of Clinical Guidelines.**  
L. S. Namazova-Baranova, S. G. Makarova, G. A. Novik, E. A. Vishneva

## 69 LIST OF ABBREVIATIONS

## 69–74 NEWS

## 75 ANNIVERSARY

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Pediatrics with a special  
allergology section  
No. 4 (133), 2017

The Journal is on an exclusive list of 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. Zabolotskikh  
L. V. Kozlova  
E. G. Kondyurina  
I. Ya. Kon'  
E. F. Lukushkina  
A. B. Malakhov  
N. S. Podtchernyaeva  
V. A. Revyakina  
V. M. Studenikin  
V. K. Tatochenko  
M. Yu. Shcherbakova

**Science Editors:**

E. V. Vinnitskaya  
E. V. Malimina  
M. Yu. Shcherbakova  
S. I. Erdes

**Journal Director**

E. G. Antoniadis, antoniadis@rusmg.ru

**Director of Editorial Projects**

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

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

**Office Manager**

reception@rusmg.ru

**Journal layout and color scheme**

E. A. Belesova, design@rusmg.ru

**Photos**

Front cover, page 6: Courtesy of the author (1986)

Pages 1–3: Archive of the nonprofit

partnership RUSMEDICAL GROUP

Page 3 (N. I. Kapranov) — courtesy of Stada CIS

**Journal Central Office:**

23 Novaya Basmannay 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.

Certificate of mass-media registration

ПИ ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency

Frequency: 15 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library [eLIBRARY.ru](http://eLIBRARY.ru).

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

**Научные редакторы** Винницкая Е. В., д. м. н., профессор  
Малинина Е. В., д. м. н., профессор  
Щербакова М. Ю., д. м. н., профессор  
Эрдес С. И., д. м. н., профессор

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

**Проект-директор редакции** Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

**Реклама** me@rusmg.ru

**Офис-менеджер** reception@rusmg.ru

**Макет и цветокоррекция** Белесева Е. А., design@rusmg.ru

**Фото** на первой обложке, с. 6 из личного архива (1986 г.),  
на с. 1–3 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,  
на с. 3 (Капранов Н. И.) предоставлено компанией Stada CIS

**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: 15 номеров в год. Тираж: 10 000 экз.

На сайте [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и 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.

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ПЕДИАТРИЯ  
№ 4 (133), 2017 ГОД

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**1** **Профессор Н. А. Геппе:** «2017 год — юбилейный для журнала «Доктор.Ру», на протяжении 15 лет издание эффективно развивается...»

**2–3** **ЖУРНАЛУ «ДОКТОР.РУ» 15 ЛЕТ**

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

**6–7** **Академик РАН Л. Д. Сидорова:** «Пульмонологические проблемы в Сибири всегда были более актуальны, чем в европейской части страны...»

## ПЕДИАТРИЯ

**8–13** **Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков.**  
Кожевникова Т. Н., Гривас И. В., Помогаев И. В., Малышев В. С.

**14–18** **Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей.**  
Геппе Н. А., Дронов И. А., Баянзина Г. Н.

**19–24** **Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями.**  
Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Суменко В. В., Игнатова Т. Н., Азарова Е. В.

**25–29** **Программирующая сила прикорма.**  
Лукушкина Е. Ф., Медянцева М. Г., Власова И. Н., Мещерякова В. В., Новопольцева Е. Г., Камалова А. А.

**30–33** **Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка.**  
Цахилова С. Г., Хмельницкая А. В., Гулин И. Е., Мальсагова А. А., Бегизова А. М.

**34–38** **Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы.**  
Павлинова Е. Б., Сахипова Г. А.

**40–44** **Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии.**  
Заболотских Т. В., Киреева А. С., Медведева С. В., Герценбергер Э. К., Лир А. В., Низовская Е. В.

**45–48** **Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания.**  
Витебская А. В., Тихая М. И.

**49–53** **Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома.**  
Тюрина Е. Н., Горелов А. В., Сичинава И. В., Шишов А. Я., Борисова Е. В., Грамматопуло М. И.

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ

**54–60** **Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом.**  
Геппе Н. А., Фарбер И. М., Озерская И. В., Малявина У. С., Малышев В. С., Бухаров Д. Г.

**61–68** **Диагностика и выбор лечебной смеси при аллергии к белкам коровьего молока. Обзор клинических рекомендаций.**  
Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г., Новик Г. А., Вишнёва Е. А.

**69** **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**69–74** **НОВОСТИ**

**75** **ЮБИЛЕЙ**



## «Пульмонологические проблемы в Сибири всегда были более актуальны, чем в европейской части страны...»

*Сидорова Лидия Дмитриевна — академик РАН, доктор медицинских наук, почетный профессор Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ. Инициатор создания и организатор пульмонологической службы в Западно-Сибирском регионе. Активно участвовала в работе Европейского респираторного общества, национальных конгрессов по болезням органов дыхания в России.*

*Автор более 400 научных работ, обладатель трех авторских свидетельств на изобретения. Под ее руководством защищены 75 кандидатских и 12 докторских диссертаций.*

*Награждена орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени (1996), многочисленными медалями, имеет знаки «Отличнику здравоохранения» и «Отличник высшей школы».*



— **Лидия Дмитриевна, как начинался Ваш путь в медицине?**

— Вся моя трудовая деятельность неразрывно связана с Новосибирским государственным медицинским институтом (сейчас — университет). Я с отличием окончила его в 1950 году и по распределению вместе с подружкой должна была ехать на Дальний Восток работать врачом-терапевтом. Деления на узких специалистов, какое есть сегодня, не было. Но в самый последний момент меня вызвал к себе ректор Григорий Денисович Залесский и предложил место в клинической ординатуре на кафедре госпитальной терапии, после окончания которой я осталась работать ассистентом. На тот момент кафедрой заведовал Моисей Израилевич Хургин, которого многие знали и уважали. Он был хорошим наставником и доктором. Его работа с пациентами была для меня примером.

С приходом на кафедру Аристарха Александровича Дёмина — видного ученого и блестящего клинициста, члена-корреспондента АМН СССР, последователя московской терапевтической школы академика АМН СССР Е. М. Тареева — продолжились активное развитие научной деятельности, в частности выросло число защищенных кандидатских и докторских диссертаций. Аристарх Александрович создал оригинальную госпитальную терапевтическую школу в Сибири, рассматривающую все разделы клиники внутренних болезней и воспитыва-

ющую клиническое мышление. Именно поэтому все его ученики стали хорошими врачами-диагностами, обладающими глубокими терапевтическими знаниями. Таким образом, начали формироваться пульмонологическое направление, в котором работала я, гематологическое (Мария Ильинична Лосева), нефрологическое (Никита Львович Тов и Майя Феофановна Валентик), гастроэнтерологическое (Давид Львович Непомнящих и Александр Иванович Пальцев).

— **В Сибирском отделении РАМН Вы курировали направление пульмонологии (1990–2001). Расскажите об этом подробнее.**

— В Сибирское отделение РАМН я пришла по настоянию академика Юрия Ивановича Бородина. Пульмонологические проблемы в Сибири всегда были более актуальны, чем в европейской части страны. Как заместитель председателя по научной работе этого отделения (в ноябре 2014 года переименовано в Сибирское отделение медицинских наук) своими главными задачами я видела развитие пульмонологии в регионе и объединение усилий врачей смежных специальностей (педиатров, фтизиатров, профпатологов, бронхоскопистов, фтизио- и пульмохирургов, эндоскопистов, аллергологов, иммунологов). Тактику ведения пациентов с пульмонологическими заболеваниями, такими как пневмонии, хронические бронхиты и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ),

мы рассматривали с учетом экологических, профессиональных, возрастных и гендерных факторов.

— **С чем связаны особенности пульмонологических школ Сибири?**

— В 1990-х годах формировались направления в медицине, учитывающие экологические особенности Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока: в Красноярске и Благовещенске, в Томске (в НИИ медицинской генетики органов дыхания на Севере); в Барнауле по инициативе члена-корреспондента РАН Я. Н. Шойхета был создан НИИ региональных медико-экологических проблем.

Прошедший в 1996 году в Новосибирске 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания стал толчком к развитию пульмонологических школ Сибири. Более чем из 40 городов России приехали врачи и ученые. Были широко представлены Сибирский и Дальневосточный регионы, участвовали также специалисты из Украины, Белоруссии, Казахстана, Киргизии, Эстонии и Германии.

С 2000-х годов постоянно проходят Сидоровские пульмонологические чтения, организуемые моими учениками, в ходе которых обсуждаются новейшие достижения в пульмонологии и трудные пациенты, что является отличной школой для практических врачей.

Ведущий российский врач-пульмонолог, академик РАН, директор НИИ

пульмонологии ФМБА России, вице-президент Национальной медицинской палаты Александр Григорьевич Чучалин регулярно проводил конференции в Сибири с участием экспертов из Москвы и Санкт-Петербурга. Постоянными спикерами были С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский, М. М. Илькович, Н. П. Княжеская, И. В. Лещенко, С. И. Овчаренко, Ю. И. Терещенко, В. И. Трофимов, А. Н. Цой, Е. И. Шмелев.

— **Расскажите немного о современной пульмонологии в регионе и в стране.**

— Очень важно, что сегодня пульмонологи, как взрослые, так и детские, работают совместно.

Много внимания уделяется обучающим программам. Регулярно собирается Общество пульмологов, обсуждаются конкретные вопросы тактики ведения пациентов, осуществляются клинические разборы. Под руководством главного специалиста — пульмонолога министерства здравоохранения Новосибирской области профессора Л. М. Кудели систематически проходят экспертные советы по важнейшим проблемам пульмонологии на территории Новосибирской области.

В настоящее время специалисты Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России ведут активную научную работу совместно с представителем педиатрической пульмонологической школы профессором Натальей Анатольевной Геппе. Сохраняет традиции и активно развивает научные начинания профессора Сергея Михайловича Гавалова, связанные с бронхолегочными заболеваниями у детей, его ученица — профессор Елена Геннадьевна Кондюрина.

*«Сочетанное воздействие курения и высокой профессиональной загрязненности на многих предприятиях привело к колоссальному увеличению заболеваемости ХОБЛ»*

— **В течение 30 лет Вы занимаетесь клинической пульмонологией. Какие научные исследования по заболеваемости легких в Сибири, кроме названных, Вы бы отметили?**

— Сочетанное воздействие курения и высокой профессиональной загрязненности на многих предприятиях привело к колоссальному увеличению заболеваемости ХОБЛ. Бурный рост распространенности этого заболевания, негативно влияющего на продол-

жительность жизни, требует пристального внимания и Минздрава России, и общества в целом. Отмечу, что ученики профессора Любови Анатольевны Шпагиной, основавшей научную школу «Клинические и клеточно-молекулярные аспекты диагностики и лечения внутренних и профессиональных заболеваний в условиях воздействия эколого-производственных факторов»,

*«Создана система, позволяющая эффективно вести больных бронхиальной астмой, организовано взаимодействие с онкодиспансером при сочетании соматических заболеваний легких и онкологических»*

активно занимаются проблемами ХОБЛ. В 2015 году Любовь Анатольевна и сотрудники НИИ медицины труда, НИИ пульмонологии и Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого подготовили Национальное руководство по профессиональным заболеваниям органов дыхания. Результаты двух докторских диссертаций учеников Любови Анатольевны — по фенотипам ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и ХОБЛ в условиях профессиональной пыли и токсикантов — уже выходят в апробацию.

— **Огромный вред здоровью человека наносит употребление табака. Меняется ли отношение к курению у наших граждан?**

— К сожалению, наблюдается очень высокая распространенность табакокурения начиная с подросткового возраста. Это наша общая проблема с педиатрами. Много курят женщины, что пагубно влияет на состояние их детей. Об этом я постоянно говорила, когда возглавляла Новосибирский областной

наим медицинской статистики, в странах, которые ввели запрет на курение в общественных местах, повысился уровень здоровья. Я разделяю политику правительства, направленную на ограничение данной пагубной привычки. Важно понимать, что это проблема социальная, а не сугубо медицинская. Только совместными усилиями можно достичь улучшения.

— **При Вашем активном участии был создан Новосибирский областной пульмонологический центр. Какие инновационные технологии в нем применяются?**

— Сейчас в Центре проводится эндовидеоскопическая и иммуногистохимическая диагностика, развиваются молекулярная диагностика, имидж-диагностика, генетика и протеомика, спирография. Ведутся работы в области биоинформатики, геномики и протеомики, связанные с цитогенетикой, с генетическими маркерами. Большое внимание уделяется исследованию функций внешнего дыхания, в частности применению спирографии. Мы одними из первых внедрили бодиплетизмографию, которая позволяет экспертно оценивать состояние функции внешнего дыхания у лиц с различными заболеваниями.

Есть достижения и в лечении. Создана система, позволяющая эффективно вести больных бронхиальной астмой, организовано взаимодействие с онкодиспансером при сочетании соматических заболеваний легких и онкологических. Большую проблему представляет сочетанная патология на фоне синдрома приобретенного иммунодефицита. Тактика ведения таких больных очень сложна, но у пульмологов появляется опыт работы с ними.

— **Что бы Вы сказали в качестве напутствия тем, кто собирается стать врачом-пульмологом?**

— Неважно, каким врачом Вы хотите стать, главное — любить свою профессию и быть в какой-то мере альтруистом. Нужно много знать, владеть не только теорией, но и практическими навыками.

Специально для *Доктор.Ру*  
Кондюрина Е. Г.



# Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков

Т. Н. Кожевникова<sup>1</sup>, И. В. Гривас<sup>1</sup>, И. В. Помогаев<sup>1</sup>, В. С. Малышев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт Тульского государственного университета

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт»

**Цель исследования:** оценить распространенность табакокурения в Тульском регионе, изучить статус курения и его влияние на респираторную функцию у подростков.

**Дизайн:** эмпирическое исследование.

**Материалы и методы.** Проведено анонимное анкетирование 1192 школьников в возрасте 8–17 лет, отобранных методом сплошной выборки. У 160 курящих подростков установлена степень табачной зависимости с применением теста Фагерстрема. У курящих и некурящих школьников изучено содержание оксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе (n = 115) и определен акустический компонент работы дыхания (АКРД) (n = 61).

**Результаты.** К возрасту 18 лет 32% девочек и 40% мальчиков пробовали курить, более 70% детей пристрастились к курению после первой сигареты. Среди курящих подростков 16% имели высокую и очень высокую степень табачной зависимости, 25% выкуривали больше одной пачки в день; средняя концентрация СО в выдыхаемом воздухе у курящих составила  $14,1 \pm 1,8$  ppm, концентрация более 20 ppm имела место у 12%; в числе заболеваний у курящих превалировала бронхиальная астма (БА). Показатели АКРД в низкочастотном диапазоне у курящих подростков без БА оказались вдвое, а у курящих подростков с БА — в 5 раз выше, чем у некурящих сверстников без бронхолегочных заболеваний.

**Заключение.** В целях предупреждения формирования у подростков хронической бронхолегочной патологии необходимо проведение им комплекса диагностических мероприятий, а также лечебных и реабилитационных процедур по восстановлению респираторной функции.

**Ключевые слова:** табакокурение у подростков, оксид углерода, бронхофонография, оценка статуса курения с учетом теста Фагерстрема.



## The Effects of Tobacco Smoking on Respiratory Function in Children and Adolescents

T. N. Kozhevnikova<sup>1</sup>, I. V. Grivas<sup>1</sup>, I. V. Pomogayev<sup>1</sup>, V. S. Malyshev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Tula State University

<sup>2</sup> Moscow Power Engineering Institute (National Research University)

**Study Objective:** To assess the prevalence of tobacco smoking in the Tula Region and to study smoking status and its effects on respiratory function in children and adolescents.

**Study Design:** This was an empirical study.

**Materials and Methods:** A survey by anonymous questionnaire was conducted among 1,192 schoolchildren, aged 8 to 17, selected by continuous sampling. The Fagerström test was used to assess nicotine dependence in the 160 children and adolescents who smoked. In both smoking and non-smoking schoolchildren, the concentration of carbon oxide (CO) in exhaled air was measured (n = 115) and the acoustic component of the work of breathing was determined (n = 61).

**Study Results:** By age 18, 32% of the girls and 40% of the boys had tried smoking, and more than 70% of these children became addicted to smoking after their first cigarette. The Fagerström test was performed in 160 smokers and showed that 16% of them were greatly or very greatly dependent on tobacco and 25% smoked more than one pack a day. The mean exhaled CO level of the smokers was  $14.1 \pm 1.8$  ppm, and 12% of the smokers had levels greater than 20 ppm. Asthma was the most commonly reported disease among the smokers. Measurements of the low-frequency acoustic component of the work of breathing were double in smokers without asthma and five times as high for smokers with asthma, compared to age-matched subjects without bronchopulmonary disorders.

**Conclusion:** Comprehensive diagnostics, treatment and rehabilitation, aimed at restoring respiratory function, should be applied for prevention of chronic bronchopulmonary disorders in children and adolescents.

**Keywords:** tobacco smoking in adolescents, carbon oxide, airway phonography, assessment of smoking status using the Fagerström test.

Употребление табака подростками широко распространено во всем мире. Однако в России на протяжении последнего десятилетия эта проблема стоит особенно остро. По данным всемирного исследования ВОЗ (2004), в России 33,4% подростков 13–15 лет постоянно курят сигареты. Употребление табачных изделий (любого табачного продукта) среди этой категории населения наблюдается в 35,1% случаев [4].

Исследованиями профессора С. М. Гавалова уже в 1988 г. было показано, что табакокурение приводит к деструкции

эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса и к бронхиальной гиперсекреции, в связи с чем даже при пассивном курении у детей и подростков развивается хроническая патология органов дыхания.

Активная политика государства в плане улучшения демографической ситуации в стране не может не учитывать фактор здоровья молодых людей. С 2009 г. в приоритетный национальный проект «Здоровье» включено новое направление — формирование здорового образа жизни. Реализацией его на местах занимаются центры респираторной патологии,

Гривас Ирина Степановна — студентка Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ. 300012, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92. E-mail: kozhevnikova1956@yandex.ru

Кожевникова Татьяна Николаевна — к. м. н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ. 300012, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92. E-mail: kozhevnikova1956@yandex.ru

Малышев Владимир Серафимович — д. б. н., к. т. н., профессор кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «НИУ «МЭИ»». 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 14. E-mail: kozhevnikova1956@yandex.ru

Помогаев Илья Васильевич — студент Медицинского института ФГБОУ ВПО ТулГУ. 300012, г. Тула, пр-т Ленина, д. 92. E-mail: kozhevnikova1956@yandex.ru



основными направлениями деятельности которых являются обследование, диагностика, лечение и диспансеризация лиц с заболеваниями органов дыхания, внедрение в практику новых современных методов диагностики, лечения и профилактики бронхолегочных заболеваний и, что особенно важно, организация и осуществление респираторной реабилитации больных заболеваниями органов дыхания.

В последние годы, в соответствии с приказом Минздрава России № 222н от 07.04.2010 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля», одним из направлений деятельности центра респираторной патологии у детей г. Тулы является лечение и профилактика табачной зависимости [5].

В Тульской области, по данным областного министерства здравоохранения, курят до 50% подростков. Пик приобщения к курению тульских детей, по нашим наблюдениям, приходится на возраст 13–14 лет (24,5%). В возрасте 10 лет и ранее начинают курить 14,6% подростков [5].

**Цель исследования:** оценить распространенность табакокурения в Тульском регионе, изучить статус курения и его влияние на респираторную функцию у подростков.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анонимное анкетирование 1192 школьников в возрасте от 8 до 17 лет, отобранных методом сплошной выборки в пяти тульских школах и в поликлиниках (независимо от причин обращения). Анкета разработана в соответствии с рекомендациями ВОЗ по комплексной борьбе с табакокурением и представлена в монографии [2]. Школьников анкетировали в 2006 г. и повторно в 2009 г.

Кроме того, у 160 курящих подростков установлена степень табачной зависимости с применением теста Фагерстрема; у курящих школьников и их сверстников, не употребляющих табака, изучено содержание оксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе (n = 115) и определен акустический компонент работы дыхания (АКРД) при проведении компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (n = 61).

Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот, количественных — в виде минимальных и максимальных значений, средней величины (Me) и стандартного отклонения. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным первого анкетирования (2006 г.), курящие семьи в регионе составили 65%, в 30% случаев в таких семьях курили мамы.

К возрасту 18 лет 32% девочек и 40% мальчиков пробовали курить, более 70% детей пристрастились к курению после первой сигареты. Возраст начала курения у детей варьировал от 3 до 17 лет и в среднем приходился на 12–15 лет, при этом примерно 20% курящих школьников не были уверены, что смогут бросить курить, а 20% и не собирались прекращать курение. Среди курящих 35% юношей и 28% девушек выкуривали более 10 сигарет в день.

Повторное анкетирование, проведенное 3 года спустя после профилактической работы в школьных коллективах (2009 г.), позволило выявить следующие положительные тенденции:

- на 5% уменьшилось количество семей, где дети подвергались пассивному курению, причем процент курящих мам снизился на 15%;

- на 10% сократилось число школьников, пристрастившихся к курению после первой сигареты;
- значительно уменьшилось количество курящих школьников (мальчиков — на 18%, девочек — на 5%).

Однако на 2% увеличилось количество девочек, попробовавших курить, и на 3% выросло число детей, не собирающихся прекращать курение.

Интересным является тот факт, что, по данным анкетирования, практически все родители, даже курящие, не одобряют курение собственных детей.

В целях изучения степени никотиновой зависимости у курящих подростков проанализированы ответы на простые вопросы, представленные в общепринятом тесте Фагерстрема. Оценка степени табачной зависимости с применением указанного теста, проведенная у 160 школьников старших классов, показала, что только 16% подростков имеют высокую и очень высокую степень табачной зависимости (рис. 1).

При анализе ответов курящих подростков о времени выкуривания первой сигареты с момента пробуждения и времени курения (утром или в течение дня) обнаружено, что, в отличие от взрослых, подростки больше курят в течение дня, чем утром; только 3% подростков закуривают сразу после пробуждения, основная же часть (76%) выкуривает первую сигарету через час и более после пробуждения (рис. 2).

С точки зрения психологического портрета подростка это вполне объяснимо, так как в большинстве случаев родители не одобряют курение своих детей, даже если курят сами, и первую сигарету подростки обычно выкуривают по пути в школу.

Рис. 1. Степень никотиновой зависимости у подростков по результатам теста Фагерстрема (n = 160), %

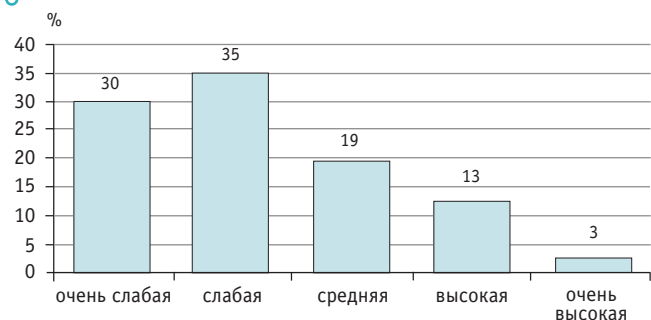
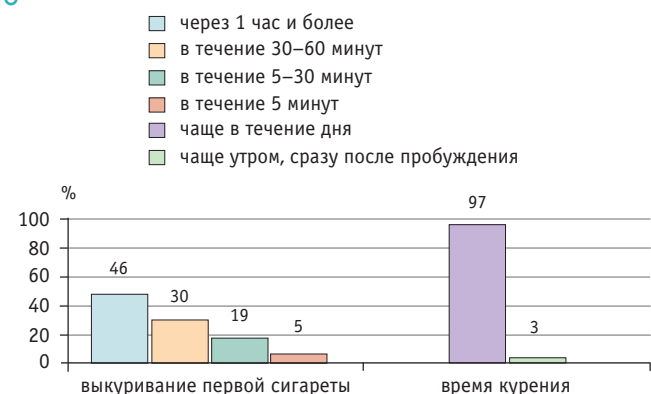


Рис. 2. Время выкуривания первой сигареты с момента пробуждения и время курения у подростков по результатам теста Фагерстрема (n = 160), %





У 75% подростков общее количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, составило до 20 штук, однако 25% детей выкуривают больше одной пачки в день (рис. 3).

Дальнейший анализ данных теста Фагерстрема показал, что даже несмотря на невысокую степень табачной зависимости мотивация к отказу от курения у подростков очень низка, а в 67% случаев практически отсутствует (рис. 4). Даже во время болезни 87% подростков указали на то, что они не могут отказаться от курения, а у 41% опрошенных имелись сложности с воздержанием от курения в местах, где курение запрещено.

В связи с полученными результатами весьма интересными являются данные проведенного нами опроса о влиянии Федерального закона от 23.02.2013 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» на позицию молодежи в отношении курения: среди опрошенных лишь 7% отметили, что они перестали курить в общественных местах (не отказавшись от курения вообще).

Большой эффект на курящих произвел рост цен на табачные изделия: 15% из них стали меньше курить в течение дня и перешли на более дешевые сигареты.

При оценке состояния здоровья курящих школьников [1] установлено, что:

- как активное, так и пассивное курение отрицательно влияет на состояние здоровья детей;
- среди заболеваний, выявленных у курящих подростков, на первом месте стоит бронхиальная астма (БА),

на втором месте — аллергический ринит, реже встречаются хронический бронхит, вегетососудистая дистония, хронический гастродуоденит;

- у активных курильщиков тяжесть БА находится в прямой зависимости от стажа курения, что соответствует современным литературным данным [9];
- у пассивных курильщиков БА средней степени тяжести преобладает над БА более легкого течения в возрасте до 7 лет, когда дети много времени проводят в обществе курящих родителей, и после 12 лет, когда в их окружении появляются курящие сверстники;
- у девочек, имеющих в анамнезе пассивное курение, БА средней степени тяжести наблюдается чаще, чем у мальчиков той же группы;
- у детей, в семье которых курят оба родителя, БА развивается быстрее и протекает в более тяжелой форме.

Столь удручающие данные требуют от врача-педиатра более активного наблюдения за подростками, испытывающими как активное, так и пассивное курение. В этом аспекте на первый план выходит роль врача-педиатра центра здоровья, где при проведении диспансерного осмотра всем школьникам необходимо проводить определение содержания СО в выдыхаемом воздухе с помощью смокелайзера. Последний входит в перечень обязательного оборудования, приобретаемого для центров здоровья, и позволяет определять уровень СО в качестве маркера выраженности табачной зависимости.

Широко известным механизмом биологического действия СО является соединение с гемоглобином с образованием карбоксигемоглобина (HbCO), при этом гемоглобин лишается возможности присоединять к себе кислород. В результате синтезируется HbCO вместо оксигемоглобина (HbO<sub>2</sub>). Сродство гемоглобина человека к СО приблизительно в 240 раз выше, чем к кислороду. HbCO затрудняет подачу кислорода к тканям и высвобождение кислорода, доставленного молекулами гемоглобина в ткани. СО связывается также с мышечным гемоглобином (миоглобином), что приводит к образованию карбоксимиоглобина и оказывает существенное негативное влияние на обмен веществ в мышцах (особенно в сердечной мышце).

Однако на сегодняшний день определены и другие механизмы действия СО. По данным зарубежных авторов [10], растворенный в плазме крови СО, проникая в ткани, способен связываться не только с миоглобином, но и с восстановленными цитохромами, гуанилатциклазой, NO-синтетазой, что усугубляет тканевую гипоксию. Связываясь с митохондриальными цитохромами, СО блокирует цепь переноса электронов, тем самым нарушая процессы окислительного фосфорилирования и запуская процесс образования свободных радикалов.

Притом что основное повреждающее действие СО связано с тканевой гипоксией, немалую роль при отравлении угарным газом играет активация воспалительных процессов в тканях организма. Воспалительные и иммуноопосредованные механизмы способствуют развитию системного воспалительного ответа. В экспериментах на животных выявлено, что воздействие СО вызывает периваскулярные изменения в виде нейтрофильной инфильтрации. Выделение свободных радикалов нейтрофилами активирует процесс перекисного окисления липидов. Вследствие этого изменяется структура основного белка миелина и его иммунологическое распознавание, что является причиной аутоиммунной

Рис. 3. Количество сигарет, выкуриваемых подростками в течение дня, по результатам теста Фагерстрема (n = 160), %

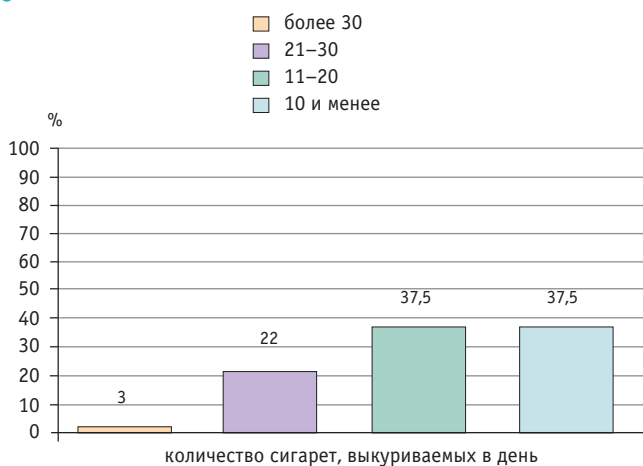
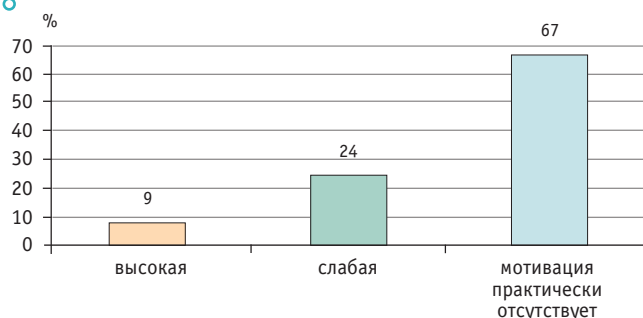


Рис. 4. Степень мотивации к отказу от курения у подростков по результатам теста Фагерстрема (n = 160), %



активности против белков мозга. Это подтверждено исследованием, проведенным в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе (UCLA), в котором беременных лабораторных крыс подвергли длительному воздействию CO. Концентрация CO в воздушной смеси составляла 25 ppm (29 мг/м<sup>3</sup>). Данный уровень CO в США признан безопасным для человека (для сравнения: предельно допустимая концентрация CO, установленная законодательством РФ, — 20 мг/м<sup>3</sup>) [10].

Учитывая вышеуказанные литературные данные о влиянии CO на состояние сердечно-сосудистой системы, головной мозг, органы дыхания, мы исследовали концентрации CO в выдыхаемом воздухе у курящих подростков (41 человек) в сравнении с некурящими (74 человека). Для оценки результатов исследования использовались критерии интерпретации концентрации CO в выдыхаемом воздухе [2], приведенные в таблице 1.

В ходе исследования выявлена прямая зависимость между уровнем CO и статусом курения. Средняя концентрация CO в выдыхаемом воздухе у курящих подростков составила 14,1 ± 1,8 ppm, распределение значений показателя в этой группе выглядело следующим образом: менее 7 ppm — у 17,0%; 7–10 ppm — у 7,0; 11–20 ppm — у 64%; более 20 ppm — у 12%. Таким образом, содержание CO у основной части (76%) обследованных данной группы указывало на то, что подростки выкуривают около пачки и более сигарет в день.

Средняя концентрация CO в выдыхаемом воздухе у некурящих подростков составила 2,4 ± 0,7 ppm, распределение значений показателя в этой группе: менее 7 ppm — у 93%; 7–10 ppm — у 7%. Таким образом, несмотря на то что подростки не курили, они все равно имели завышенные показатели CO, подвергаясь пассивному курению.

Повышенные цифры содержания CO в выдыхаемом воздухе у курящих подростков диктуют необходимость более объективной оценки состояния респираторной функции в данной группе пациентов, так как общепризнано, что курение является одним из главных факторов формирования хронической бронхолегочной патологии. Очень важно, что даже при проведении компьютерной спирографии у курящих подростков не выявляются видимые нарушения функции дыхания. В 1981 г. в России был зарегистрирован метод, основанный на регистрации звуковых феноменов, возникающих при дыхании, с последующим анализом и математической обработкой частотных и временных характеристик спектра этих шумов (КБФГ) [3]. Первый образец компьютерного диагностического комплекса «Паттерн» был создан профессором В. С. Малышевым на кафедре инженерной экологии и охраны труда Национального исследовательского университета «МЭИ» в тесном сотрудничестве

со специалистами Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова в 1982 г.

Метод КБФГ позволяет записывать звуки дыхания начиная с периода новорожденности, а также фиксировать особенности дыхания при нарушении бронхиальной проходимость, что улучшает диагностику и дает возможность своевременно корректировать терапию. Доступность, неинвазивность, воспроизводимость, быстрота получения результата и простота обуславливают большие перспективы применения КБФГ у детей с заболеваниями органов дыхания. Метод высокочувствителен (1.0) и высокоспецифичен (90,9%) [3]. Сущность КБФГ как метода, позволяющего дать интегральную оценку состоянию бронхолегочной системы и выполняющего функции дополнительного маркера той или иной нозологии при поражении верхних и нижних дыхательных путей, составляют процедуры регистрации респираторного цикла — паттерна, обработки результатов регистрации и представления последних. Программное обеспечение позволяет получать отображение всех блоков, формирующих портрет респираторного цикла, а также интегральные количественные характеристики АКРД, проводить сравнение двух паттернов, выполнять сравнительный количественный анализ эффективности терапевтических мероприятий путем сопоставления паттернов до и после применения лекарственных форм.

Учитывая уникальные возможности метода, мы изучили показатели КБФГ у подростков с БА и курением [6]. Участники исследования были распределены на три основные группы — некурящие подростки с БА (28 человек), курящие подростки без БА (14 человек), курящие подростки с БА (9 человек) — и группу контроля, которую составили некурящие и соматически здоровые сверстники (10 человек) (табл. 2).

Анализ показателей АКРД (табл. 3) позволил сделать следующие выводы относительно их значений в средне-частотном и высокочастотном диапазонах:

- уровень АКРД в высокочастотном диапазоне в группе некурящих подростков с БА достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой курящих подростков без БА ( $p < 0,05$ );
- уровень АКРД в среднечастотном диапазоне в группе курящих подростков без БА достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой некурящих подростков с БА ( $p < 0,05$ );
- уровень АКРД в высокочастотном диапазоне в группе курящих подростков с БА достоверно выше по сравнению с группой курящих подростков без БА ( $p < 0,05$ );
- уровни АКРД в среднечастотном и высокочастотном диапазонах в группе с БА и курением достоверно выше

Таблица 1

Критерии оценки концентрации оксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе [2]

Уровень CO, ppm	Категории пациентов
< 5	некурящие, проживающие в экологически благоприятном районе
5–6	некурящие, проживающие в индустриально развитом районе
7–10	некурящие, подвергающиеся пассивному курению
11–20	курящие, 8–15 сигарет в день
> 20	курящие, 20 и более сигарет в день

Примечание. 1 ppm = 1,16 мг/м<sup>3</sup>.

Распределение обследуемых пациентов полу и возрасту

Группы	Количество детей	Мальчики		Девочки		Возраст, лет
		абс.	%	абс.	%	
Контрольная группа	10	6	60,0	4	40,0	10,2 ± 2,4
Некурящие подростки с БА	28	19	67,9	9	32,1	9,2 ± 2,1
Курящие подростки без БА	14	10	71,4	4	28,6	13,1 ± 0,8
Курящие подростки с БА	9	7	77,8	2	22,2	13,2 ± 0,2

Примечание. В таблицах 2, 3 БА — бронхиальная астма.

Показатели акустического компонента работы дыхания (АКРД) в группах

Группы	Диапазоны АКРД, кгц		
	0,2–1,2	1,2–5,0	более 5,0
Контрольная группа	31,31 ± 6,32	6,17 ± 2,01	0,10 ± 0,03
Некурящие подростки с БА	50,65 ± 13,54	8,63 ± 1,63	0,24 ± 0,04
Курящие подростки без БА	56,67 ± 17,11*	10,74 ± 2,14*	0,18 ± 0,05*
Курящие подростки с БА	148,01 ± 48,25*	11,35 ± 2,67*	0,65 ± 0,15*

Примечание. Знаком (\*) отмечены достоверные различия с контрольной группой:  $p < 0,05$ .

по сравнению с контрольной группой и группой с БА без курения ( $p < 0,05$ ) [6].

Наиболее показательными явились изменения в низкочастотном диапазоне АКРД, где показатели у курящих подростков без БА практически вдвое превысили таковые в контрольной группе и, что особенно важно, в группе курящих подростков с БА оказались почти в 5 раз выше, чем у их здоровых сверстников, не употребляющих табака.

Учитывая сравнительные результаты проведенного исследования, курение следует рассматривать как один из факторов, способствующих более тяжелому течению БА у детей.

Функциональные изменения, выявляемые при проведении КБФГ, позволяют фиксировать особенности дыхания при нарушении бронхиальной проходимости на более ранних сроках заболевания, когда нет еще ярких клинических проявлений хронического бронхолегочного процесса.

Выявленные изменения функции внешнего дыхания предполагают проведение таким пациентам комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий по восстановлению респираторной функции. Однако наши исследования показывают, что подростки плохо осведомлены о возможностях отказа от курения [5].

Опрошены 204 школьника старших (7–11-го) классов. По полученным данным, большая часть подростков (20%) информирована о пластыре «Никорретте»; 11% респондентов думают, что избавиться от никотиновой зависимости можно с помощью каких-либо таблеток; 10% надеются на средства народной медицины; 9% уповают на леденцы и жевательную резинку и столько же — на гипноз и кодирование; в единичных случаях у подростков имеются сведения об электронной сигарете; в 5% случаев у них есть надежда на госпитализацию в специализированные клиники. Все остальные респонденты (36%) ничего не знают о том, как преодолеть никотиновую зависимость.

Несмотря на недостаточную осведомленность по вопросам преодоления никотиновой зависимости, только 13,2% подростков на вопрос «Нужна ли тебе дополнительная информация по проблеме табакокурения?»

ответили утвердительно, 86,8% респондентов дали отрицательный ответ.

В подавляющем большинстве (70%) случаев респонденты для преодоления табачной зависимости нуждаются в помощи психолога. Современные психотерапевтические методики, такие как гипноз, групповая психотерапия и различные авторские методики аутотренинга, основанные на осознании курильщиком мотивов своей зависимости либо на силе внушения автора, приобрели в последнее время широкую популярность, прежде всего в связи с возможностью ознакомления с ними в доступной литературе и в Интернете.

Программа по избавлению детей и подростков от табачной зависимости предполагает включение следующих мероприятий [8]:

- поведенческая терапия (продолжительные индивидуальные беседы с пациентами о вреде курения);
- групповые занятия с психологом;
- медикаментозная терапия, направленная на профилактику обострения хронического бронхита и других хронических заболеваний у пациентов;
- комбинация поведенческой и фармакологической (никотинзаместительной) терапии под контролем врача (у подростков старше 14 лет).

В соответствии с рекомендациями по отказу от курения Г. М. Сахаровой [8], каждому курящему пациенту должен быть предложен один из следующих курсов лечения:

- *пациенту, желающему бросить курить*, — индивидуальная длительная лечебная программа, целью которой является полный отказ от курения;
- *пациенту, не имеющему достаточной мотивации для отказа от курения*, — короткий лечебный курс с целью уменьшения употребления табака и усиления мотивации;
- *пациенту, не желающему бросить курить*, — программа снижения интенсивности курения.

В программу лечения может быть включена фармакотерапия. На базе городского центра респираторной патологии, учитывая характер патологических изменений со стороны органов дыхания, мы использовали фенспирид у подростков


в дозе 80 мг 2 раза в день в течение 12 недель. На фоне лечения имело место клиническое улучшение состояния, подтвержденное данными бронхофонографии и показателями содержания CO в выдыхаемом воздухе до и после лечения [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональные изменения, выявляемые при проведении компьютерной бронхофонографии, позволяют фиксировать особенности дыхания при нарушении бронхиальной проходимости на более ранних сроках заболевания, когда нет еще ярких клинических проявлений хронического бронхолегочного процесса. Курение следует рассматривать как один из факторов, способствующих более тяжелому течению бронхо-

легочных заболеваний у детей, на что указывают изменения в низкочастотном диапазоне акустического компонента работы дыхания, где показатели у курящих подростков без бронхиальной астмы (БА) практически вдвое превысили таковые в контрольной группе и, что особенно важно, в группе курящих подростков с БА оказались почти в 5 раз выше, чем у их здоровых сверстников, не употребляющих табака. Маркером нарушений функции внешнего дыхания у курящих подростков можно считать уровни CO, превышающие 10 ppm. В целях предупреждения формирования у подростков хронической бронхолегочной патологии необходимо проведение им комплекса диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий по восстановлению респираторной функции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аленина Е. Д., Протасеня А. Н., Кожевникова Т. Н. Влияние курения на состояние здоровья детей и подростков // *Вестн. новых мед. технологий*. 2009. XVI (2). Прил.: Материалы 8-й Всерос. университетской науч.-практич. конференции молодых ученых по медицине. С. 6–9. [Alenina E. D., Protaseniya A. N., Kozhevnikova T. N. Vliyaniye kureniya na sostoyaniye zdorov'ya detei i podrostkov. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2009. XVI(2). Pril.: Materialy 8-i Vseros. universitetskoj nauch.-praktich. konferentsii molodykh uchennykh po meditsine: С. 6–9. (in Russian)]
2. Профилактика табакокурения у детей и подростков. Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Генне. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 143 с. [Geppe N. A., red. Profilaktika tabakokureniya u detei i podrostkov. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2008. 143 s. (in Russian)]
3. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Генне, В. С. Малышева. М.: Медиа Сфера, 2016. 108 с. [Geppe N. A., Malyshev V. S., red. Komp'yuternaya bronkhofonografiya respiratornogo tsikla. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Media Sfera; 2016. 108 s. (in Russian)]
4. Ильенкова Н. А. Распространенность употребления табачных изделий среди детей и подростков: анализ влияния табакокурения на состояние здоровья подрастающего поколения // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011. Т. 10. № 5. С. 5–9. [Il'enkova N. A. Rasprostranennost' upotrebleniya tabachnykh izdelij sredi detei i podrostkov: analiz vliyaniya tabakokureniya na sostoyaniye zdorov'ya podrastayushchego pokoleniya. Vopr. sovrem. pediatrii. 2011. 10(5): 5–9. (in Russian)]
5. Кожевникова Т. Н. Опыт работы Городского центра респираторной патологии у детей по профилактике табакокурения // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. Вып. 11. М.: Медпрактика-М, 2011. С. 274–279. [Kozhevnikova T. N. Opyt raboty Gorodskogo tsentra respiratornoi patologii u detei po profilaktike tabakokureniya. V sb.: Mizernitskii Yu. L., Tsaregorodtsev A. D., red. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. 11. M.: Medpraktika-M; 2011: 274–9. (in Russian)]
6. Кожевникова Т. Н., Марфин У. Ф., Помогаев И. В. Показатели бронхофонографии у детей с бронхиальной астмой и курящих подростков // Материалы 3-й Междунар. науч.-практич. конференции «Проблемы медицины в современных условиях». Казань, 2016. Вып. 3. С. 103–105. [Kozhevnikova T. N., Marfin U. F., Pomogaev I. V. Pokazateli bronkhofonografii u detei s bronkhial'noi astmoi i kuryashchikh podrostkov. Materialy 3-i Mezhdunar. nauch.-praktich. konferentsii "Problemy meditsiny v sovremennykh usloviyakh". Kazan'; 2016. 3: 103–5. (in Russian)]
7. Кожевникова Т. Н., Протасеня А. Н. Возможные перспективы использования фенспирида в профилактических целях у курящих школьников // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012. Т. 11. № 6. С. 110–114. [Kozhevnikova T. N., Protaseniya A. N. Vozmozhnye perspektivy ispol'zovaniya fenspirida v profilakticheskikh tselyakh u kuryashchikh shkol'nikov. Vopr. sovrem. pediatrii. 2012; 11(6): 110–4. (in Russian)]
8. Сахарова Г. М., Антонов Н. С. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике. Учебное пособие. М., 2010. 58 с. [Sakharova G. M., Antonov N. S. Okazanie pomoshchi po otkazu ot tabaka v terapevticheskoi praktike. Uchebnoe posobie. M.; 2010. 58 s. (in Russian)]
9. Bitsko M. J., Everhart R. S., Rubin B. K. The Adolescent with asthma // *Paediatr. Respir. Rev.* 2014. Vol.15. N 2. P. 146–153.
10. Thom S. R., Bhopale V. M., Fisher D., Zhang J. et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. N 37. P. 13660–13665. 

Библиографическая ссылка:

Кожевникова Т. Н., Гривас И. В., Помогаев И. В., Малышев В. С. Влияние табакокурения на респираторную функцию у подростков // *Доктор.Ру*. 2017. № 4 (133). С. 8–13.

Citation format for this article:

Kozhevnikova T. N., Grivas I. V., Pomogayev I. V., Malyshev V. S. The Effects of Tobacco Smoking on Respiratory Function in Children and Adolescents. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 8–13.





# Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей

Н. А. Геппе, И. А. Дронов, Г. Н. Баяндина

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

**Цель обзора:** ознакомить педиатров с современными принципами лекарственной терапии при острых респираторных инфекциях (ОРИ) у детей.

**Основные положения.** Выработка рациональной терапевтической тактики при ОРИ у детей — одна из важнейших задач практического здравоохранения. В настоящее время проблема выбора лекарственных средств, влияющих на кашель при ОРИ, остается весьма актуальной. В статье рассматриваются вопросы применения средств для лечения кашля при ОРИ у детей, особенности назначения муколитической терапии.

**Заключение.** Адекватная терапия ОРИ у детей способствует уменьшению выраженности симптомов, улучшению состояния пациентов и ускорению их выздоровления.

**Ключевые слова:** дети, острые респираторные инфекции, кашель, муколитические препараты, ацетилцистеин.



## Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children

N. A. Geppe, I. A. Dronov, G. N. Bayandina

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

**Objective of the Review:** To inform pediatricians about the latest principles of medication management for acute respiratory infections (ARI) in children.

**Key Points:** Determining optimal approaches to treating ARI in children is one of the key goals of practical healthcare. Choosing the right cough medicines for patients with ARI remains an urgent issue. The authors look at the use of cough medicines in children with ARI and specific approaches to administering mucolytic agents.

**Conclusion:** Adequate treatment of pediatric ARI relieves symptoms, improves the patient's condition, and contributes to more rapid recovery.

**Keywords:** children, acute respiratory infections, cough, mucolytic agents, acetylcysteine.

В структуре заболеваемости у детей наиболее значимое место занимают острые респираторные инфекции (ОРИ). Традиционно в русскоязычной научной литературе под ОРИ подразумевают заболевания, в которые вовлекаются различные отделы респираторного тракта (такие как риносинусит, тонзиллофарингит, ларинготрахеит, бронхит), с характерной высокой контагиозностью и сходными клиническими симптомами. На долю ОРИ приходится более 90% случаев инфекционных болезней у детей. В 2015 г. ОРИ переболело 20,49% россиян, показатель заболеваемости составил 20 496,59 на 100 000 населения, при этом заболеваемость у детей (по отдельным возрастным группам) в 4,0–5,7 раза превысила таковую у населения в целом [5]. Частота ОРИ варьирует в зависимости от возраста, снижаясь от 8–10 раз в год у детей до 2–4 — у взрослых [1, 2, 6]. Кроме того, существенный вклад в распространенность респираторных заболеваний вносят социальные условия: посещение образовательных учреждений, число детей в семье, экономический статус и т. д.

В подавляющем большинстве (≈ 90%) случаев возбудителями ОРИ служат различные вирусы, поражающие разные отделы дыхательных путей и вызывающие системные проявления инфекции той или иной степени выраженности (табл.) [3, 6].

Принято считать, что на долю бактериальных возбудителей приходится только около 10% заболеваний, однако в последнее время педиатрам все чаще приходится сталкиваться с вирусно-бактериальными микст-инфекциями. Учитывая большое количество возбудителей, полиморфизм

обусловливаемых ими клинических проявлений и разнообразие клинических форм, даже при самом тщательном обследовании больного не всегда удается установить возбудителя, вызвавшего респираторную инфекцию [3, 7].

Как известно сегодня, дыхательные пути, в том числе легкие, нестерильны. Получены данные о микробиоме легких в норме и при развитии некоторых заболеваний [12]. Условия в дыхательных путях здорового человека не способствуют размножению патогенной микрофлоры, но при развитии инфекционного заболевания ситуация меняется. Удаление возбудителей из дыхательных путей обеспечивается мукоцилиарным транспортом при участии иммунной системы [10].

Клиническая картина респираторных инфекций определяется не только этиологическим фактором, но и возрастом пациента, преморбидным фоном, состоянием эпителиальных барьеров. Вне зависимости от возбудителя симптомы ОРИ во многом сходны: повышение температуры тела (преимущественно в первые 2–3 суток заболевания), снижение аппетита, астения. Одним из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта служит такой хорошо известный симптом, как кашель. Кашель — сложный рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей, одна из важнейших защитно-приспособительных реакций органов дыхания на изменение физиологического равновесия [3].

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ КАШЛЯ

Рациональный выбор и адекватное применение терапии у детей предполагают знание причин кашля, специфики механизма формирования кашлевого рефлекса в детском

Баяндина Галина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: bayandina41@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mail.ru

Дронов Иван Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dronow@yandex.ru

### Характерные клинические проявления острых респираторных вирусных инфекций в зависимости от возбудителя

Возбудитель	Характерные клинические проявления	
	локальные	системные
Вирус гриппа	часто — трахеит; реже — риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, бронхит, бронхиолит, пневмония	интоксикация умеренная (тип В) или выраженная (тип А), лихорадка умеренная (тип В) или высокая (тип А)
Вирус парагриппа	часто — ларингит и трахеит (типы 1 и 2), бронхит (тип 3); реже — риносинусит, тонзиллофарингит, бронхиолит	интоксикация незначительная или умеренная, температура тела субфебрильная или умеренная фебрильная
Аденовирус	часто — тонзиллофарингит и конъюнктивит; реже — риносинусит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония	интоксикация умеренная (тип В), лихорадка умеренная или высокая
Респираторно-синцициальный вирус	часто — бронхит и бронхиолит; реже — риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит	интоксикация незначительная или умеренная, температура тела субфебрильная
Риновирус	часто — риносинусит (все типы) и бронхит (тип С); реже — риносинусит, тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхиолит	интоксикация незначительная, температура тела нормальная или субфебрильная
Коронавирус	часто — риносинусит; реже — тонзиллофарингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония ( <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> )	интоксикация незначительная или выраженная ( <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> ), температура тела субфебрильная, фебрильная или высокая ( <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> )
Метапневмовирус	часто — бронхит и бронхиолит; реже — ларингит, трахеит, тонзиллофарингит	интоксикация незначительная или умеренная, температура тела субфебрильная
Бокавирус	часто — ларингит, трахеит и бронхит; реже — риносинусит, тонзиллофарингит, бронхиолит	интоксикация умеренная или выраженная, температура тела субфебрильная или умеренная фебрильная
Энтеровирусы (Коксаки, ЕСНО)	часто — тонзиллофарингит; реже — риносинусит, ларингит	интоксикация умеренная, лихорадка умеренная или высокая

возрасте и, конечно, особенностей препаратов, используемых при лечении кашля.

Защитная реакция в виде увеличения количества бронхиальной слизи проявляется сразу, в первые минуты заболевания, когда вирусы (или бактерии) попадают на слизистую оболочку бронхиальной стенки. В условиях воспаления развивается гиперсекреция более вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами. В этой ситуации снижается функциональная активность реснитчатого эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта и ослаблению основного местного защитного механизма — уменьшению продукции секреторного IgA, интерферона, лактоферрина и лизоцима. В результате нарушается дренажная функция дыхательных путей, создаются условия для бронхиальной обструкции, инвазии микроорганизмами. Кашель служит эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [3, 6].

При кашле необходимо определить его интенсивность, тембр, периодичность, время появления, наличие и свойства мокроты и прочие клинические особенности, что может помочь в диагностике и определить тактику лечения. В начале ОРИ кашель, как правило, сухой и непродуктивный или малопродуктивный, в дальнейшем он приобретает влажный характер вследствие усиленного образования мокроты. У детей первых 4–5 лет жизни мокроту не всегда удается обнаружить, так как ребенок обычно проглатывает ее.

Подходы к терапии кашля при ОРИ по-прежнему неоднозначны [13, 23]. Как отмечено в обзоре, опубликованном в 2013 г. и посвященном изучению закономерностей течения

кашля при ОРИ у детей, при естественном течении ОРИ у 10% пациентов продолжительность кашля достигает 4 недель, в 25% случаев кашель сохраняется более 2 недель и у 50% детей — до 10 дней; при этом кашель не только нарушает самочувствие ребенка, но и снижает качество жизни и сна ребенка и родителей [23].

#### Немедикаментозные средства

Традиционно в терапии кашля используют так называемые домашние средства. Показано, что уменьшению частоты и выраженности кашля по сравнению с таковыми при отсутствии лечения (но не в случае плацебо) способствует применение мазей и бальзамов, содержащих камфору, ментоловое и эвкалиптовое масла. Однако по сравнению с плацебо эти мази статистически значимо улучшают лишь качество сна больных детей и их родителей. При употреблении таких средств нередко развиваются нежелательные эффекты: раздражение кожного покрова, слизистой оболочки носа и глаз [15]. Необходимо учитывать также возрастные ограничения и возможность развития аллергических реакций, ухудшающих течение заболевания. На сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности паровых ингаляций, часто применяемых родителями при ОРИ у детей. В некоторых исследованиях паровые ингаляции облегчали кашель, в других случаях они не оказывали никакого влияния, при этом ни одно исследование не включало пациентов детского возраста [24].

Одним из наиболее древних домашних средств, применяемых при простуде, служит мед. По некоторым данным, мед

предотвращает рост бактерий, вирусов и дрожжевых грибов, уменьшает воспаление. Как продемонстрировано в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях, выполненных у детей и подростков (от 1 года до 18 лет), использование меда для облегчения кашля является лучшей тактикой, чем отсутствие лечения. Показано, что эффекты меда в отношении всех симптомов кашля не отличаются от эффектов декстрометорфана — противокашлевого средства центрального действия [21]. Необходимо помнить о риске аллергических реакций при употреблении меда, а также об ограничении его применения у детей до 1 года из-за недостаточного иммунитета против возбудителя ботулизма (*Clostridium botulinum*), который может присутствовать в меде [21, 23].

Положительный результат отмечен при использовании приемов дренажа и элементов лечебной физкультуры, причем чем младше ребенок, тем лучше он может откашляться при данных манипуляциях [3]. Однако для применения этого метода требуется помощь специалиста или предварительное обучение родителей, так как неадекватные действия могут причинить вред ребенку.

### Лекарственные средства

Выбор лекарственных препаратов для лечения кашля — непростая задача в практике педиатра. Имеется широкий спектр средств, влияющих на кашель, но вопросы соотношения эффективности и безопасности их применения в педиатрии остаются открытыми.

Препараты, влияющие на продукцию и выведение мокроты, отличаются друг от друга по механизму действия, фармакологическим свойствам, показаниям к применению и широте использования. В большинстве случаев применение противокашлевых препаратов при воспалительных заболеваниях дыхательных путей не показано или ограничено, так как, подавляя кашлевой рефлекс и замедляя мукоцилиарный транспорт, они увеличивают вязкость бронхиального секрета и повышают риск развития бактериального воспаления.

Мукоактивные средства способствуют выведению мокроты из дыхательных путей при различных воспалительных заболеваниях. Несмотря на сходный конечный результат, механизм действия разных групп этих средств различен.

- Отхаркивающие средства рефлекторного действия (корень солодки, корень алтея, термопсис и другие растительные средства) рефлекторно стимулируют отхаркивание вследствие содержания алкалоидов и сапонинов, которые запускают каскад реакций: раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудка вызывает раздражение кашлевого центра, его активность повышается, что приводит к усилению синтеза жидкого бронхиального секрета и выраженности кашлевого рефлекса. Кратковременность действия растительных препаратов определяет необходимость их частого приема, чем обусловлен такой побочный эффект, как сильная тошнота (возможна рвота). Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний (фитотерапия) имеет давнюю традицию и не утратило актуальности по сей день [20]. Зачастую растительные препараты считают безопасными, однако необходимо помнить, что «натуральность» их происхождения еще не означает безопасности: они могут вызывать побочные реакции (например, аллергию, гиперсекрецию, тошноту и рвоту), а также неблагоприятно взаимодействовать с другими лекарственными средствами [14]. Таким образом,

к назначению отхаркивающих средств необходимо подходить крайне осторожно, предпочтение надо отдавать стандартизированным фитопрепаратам, производство которых отвечает требованиям стандарта «Надлежащая производственная практика» (Good Manufacturing Practice), а эффективность и безопасность подтверждены клиническими исследованиями в педиатрии.

- Муколитические средства (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол и др.) разжижают мокроту, что способствует ее эффективному выведению из респираторного тракта.

Амброксол выравнивает содержание слизистой и жидкой части мокроты вследствие стимуляции синтеза гликопротеидов и увеличивает секрецию в дыхательных путях, стимулируя синтез сурфактанта. Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизосом из клеток Клара, амброксол снижает вязкость мокроты, а также способен блокировать распад сурфактанта и повышать его синтез и секрецию в альвеолах. *In vitro* амброксол стимулировал цилиарную активность и увеличивал частоту биения ресничек [3]. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта является основанием для использования амброксола у детей первых недель и месяцев жизни.

Ацетилцистеин и карбоцистеин изменяют вязкость секрета, влияя на его физико-химические свойства, вследствие чего нормализуется мукоцилиарный транспорт. При этом они не увеличивают объем бронхиального секрета.

Основной механизм действия *карбоцистеина* — производного аминокислоты цистеина — заключается в нормализации соотношения сиаломуцинов и фукомуцинов посредством повышения активности сиалилтрансферазы, ингибирования нейраминидазы и ферментов, способствующих переносу углеводных остатков на белковую основу муцинов. Кроме того, под влиянием карбоцистеина уменьшается количество бокаловидных клеток слизистой оболочки и снижается выработка слизи.

*Ацетилцистеин* — также производное аминокислоты цистеина — обладает прямым муколитическим действием: разрушает дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, снижает вязкость слизи и облегчает ее выведение из дыхательных путей, не вызывая при этом значимого увеличения количества мокроты. В практике педиатра крайне важно, что благодаря такому механизму действия ацетилцистеин разжижает не только бронхиальный секрет, но и вязкий назальный секрет, поэтому его можно применять при заболеваниях как нижних, так и верхних дыхательных путей, например при риносинуситах.

Кроме того, широко известно антиоксидантное действие ацетилцистеина, реализуемое вследствие содержания нуклеотидной тиоловой (сульфгидрильной) группы, участвующей в процессах нейтрализации свободных радикалов, а также обусловленное процессами синтеза глутатиона. Благодаря антиоксидантному действию ацетилцистеин проявляет также противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [3, 6]. В настоящее время оксидативный стресс, связанный с избыточным образованием свободных радикалов при воспалении, считают ключевым механизмом повреждения респираторной системы [9]. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантные системы способствует защите клеток от свободнорадикального повреждения, что приводит к снижению выраженности воспаления слизистых оболочек дыхательных путей и ослаблению клинических проявлений. Антиоксидантные свойства ацетилцистеина,

сопровожаемые противовоспалительным эффектом, безусловно, повышают его значение в лечении заболеваний дыхательной системы [3].

Весьма ценным свойством ацетилцистеина является способность уменьшать адгезию бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей и тем самым снижать микробную колонизацию респираторного тракта. Его прием приводит к меньшему образованию биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами, а также к уменьшению продукции экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [16, 17, 19].

Ацетилцистеин более активно действует на биопленки, чем другие муколитики. Например, способность снижать жизнеспособность биопленок золотистого стафилококка (через 5 и 48 часов) у ацетилцистеина в 5–6 раз выше, чем у амброксола и бромгексина [22].

Сочетанное применение ацетилцистеина с антибиотиками разных классов приводит к усилению бактерицидной активности последних [17, 19]. При необходимости назначения антибиотиков их комбинация с ацетилцистеином способствует статистически значимому сокращению длительности инфекционных заболеваний дыхательных путей у детей [4, 11]. В нескольких исследованиях показана целесообразность комбинации ацетилцистеина с антибиотиком при экссудативном среднем отите у детей — осложнении ОРИ, приводящем к тугоухости [8, 18].

Как показывают исследования и опыт, применение ацетилцистеина у детей безопасно. Проведены 20 контролируемых исследований использования ацетилцистеина у детей при ОРИ (общее число участников — 1080, возраст — от 2 месяцев до 13 лет, лечение получал 831 человек). Во всех исследованиях продемонстрирована клиническая эффективность ацетилцистеина: уменьшение количества эпизодов кашля к 6–7-м суткам, снижение частоты, интенсивности и продолжительности симптомов у детей с острыми заболеваниями как нижних, так и верхних дыхательных путей. Однако фактическая эффективность

и в целом высокая безопасность ацетилцистеина продемонстрированы у детей в возрасте старше 2 лет. Оценка его безопасности у детей младше 2 лет затруднена вследствие недостаточного объема научных данных [11].

Ацетилцистеин выпускают в разнообразных лекарственных формах: для приема внутрь, ингаляций и инъекций, — что позволяет индивидуализировать его использование у детей разных возрастных групп, с различными заболеваниями. В амбулаторной практике чаще всего применяют сиропы, обладающие приятными органолептическими свойствами, для детей старше 2 лет можно рекомендовать АЦЦ® сироп (содержание ацетилцистеина — 20 мг/мл), не содержащий сахара, спирта и красителей.

Ацетилцистеин как муколитик предпочтителен при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей, симптомах риносинусита, поскольку он разжижает не только бронхиальный, но и вязкий назальный секрет, а также уменьшает воспаление благодаря антиоксидантному действию. Таким образом, один препарат позволяет педиатру решить сразу несколько задач [4, 11].

Препараты от кашля можно применять и с помощью небулайзеров, позволяющих доставить лекарственное средство непосредственно к месту воспаления. При этом необходимо помнить, что категорически не рекомендовано использовать в небулайзерах минеральную воду, масляные растворы и взвеси, в том числе отвары и настои трав.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе препаратов, влияющих на кашель при острой респираторной инфекции, необходимо учитывать не только патогенетические механизмы развития кашля и особенности детского организма в разные возрастные периоды, но и фармакологические свойства препаратов, показания к применению, данные клинических исследований. Назначение адекватной этиотропной, симптоматической и патогенетической терапии при респираторных инфекциях у детей способствует уменьшению выраженности симптомов, улучшению состояния пациентов и ускорению их выздоровления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Geppe N. A., Glukhova M. V., Denisova A. P., Kolosova N. G. и др. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Доктор.Ру. 2015. № 13 (114). С. 59–63. [Geppe N. A., Glukhova M. V., Denisova A. P., Kolosova N. G. i dr. Effektivnost' mukoliticheskoi terapii pri ostrykh respiratornykh zabolevaniyakh u detei. Doktor.Ru. 2015; 13(114): 59–63. (in Russian)]
2. Geppe N. A., Krylova N. A., Tyurina E. N., Yablokova E. A. Направление совершенствования терапии ОРВИ у детей // Доктор.Ру. 2016. № 6 (123). С. 47–51. [Geppe N. A., Krylova N. A., Tyurina E. N., Yablokova E. A. Napravlenie sovershenstvovaniya terapii ORVI u detei. Doktor.Ru. 2016; 6(123): 47–51. (in Russian)]
3. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Геппе, А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с. [Kompleksnyi podkhod k lecheniyu i profilaktike ostrykh respiratornykh infektsii u detei: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. N. A. Geppe, A. B. Malakhova M., 2012. 47 s. (in Russian)]
4. Косенкова Т. В., Булатова Е. М., Резванцев М. В., Тюкавина А. В. Использование N-ацетилцистеина в комплексном лечении заболеваний нижних дыхательных путей у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2011. № 6. С. 58–62. [Kosenkova T. V., Bulatova E. M., Rezvantsev M. V., Tyukavina A. V. Ispolzovanie N-atsetiltstsisteina v kompleksnom lechenii zabolevaniy nizhnikh dykhatel'nykh putei u detei. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 6: 58–62. (in Russian)]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году. Государственный доклад. М.: Роспотребнадзор, 2016. 200 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2015 godu. Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2016. 200 s. (in Russian)]
6. Самсыгина Г. А. Современное лечение острых респираторных заболеваний у детей // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2013. № 92 (3). С. 38–42. [Samsygina G. A. Sovremennoe lechenie ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detei. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2013; 92(3): 38–42. (in Russian)]
7. Яцышина С. Б., Спичак Т. В., Ким С. С., Воробьева Д. А. и др. Выявление респираторных вирусов и атипичных бактерий у больных пневмонией и здоровых детей за десятилетний период наблюдения // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2016. № 95 (2). С. 43–50. [Yatsyshina S. B., Spichak T. V., Kim S. S., Vorob'eva D. A., Ageeva M. R., Gorelov A. V. i dr. Vyyavlenie respiratornykh virusov i atipichnykh bakterii u bol'nykh pnevmoniei i zdorovykh detei za desyatiletний period nablyudeniya. Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2016; 95(2): 43–50. (in Russian)]
8. Babić I., Baudoïn T., Trotić R., Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 274. N 3. P. 1351–1356.
9. Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. N 4. P. 269–280.



10. Bjarnsholt T. *The role of bacterial biofilms in chronic infections // APMIS Suppl.* 2013. Vol. 136. P. 1–51.
11. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. *Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 5. CD003124.
12. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Martinez F. J., Huffnagle G. B. *The microbiome and the respiratory tract // Annu. Rev. Physiol.* 2016. Vol. 78. P. 481–504.
13. Goldman R. D. *Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth // Paediatr. Child Health.* 2011. Vol. 16. N 9. P. 564–566.
14. Grunwald J., Graubaum H. J., Busch R., Bentley C. et al. *Thyme and Primrose root: A powerful synergism for the therapy of acute bronchitis // Z. Phytother.* 2006. Vol. 27. P. 214–220.
15. Kim S. Y., Chang Y. J., Cho H. M., Hwang Y. W. et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold // Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 9. CD006362.
16. Leite B., Gomes F., Teixeira P., Souza C. et al. *Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin // Am. J. Ther.* 2013. Vol. 20. N 4. P. 322–328.
17. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G. C. et al. *Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even if sustained by bacterial biofilms // J. Chemother.* 2006. Vol. 18. N 5. P. 507–513.
18. Malik S. A., Muhammad R., Yousaf M., Shah I. *Effectiveness of conservative treatment in the management of secretory otitis media // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2014. Vol. 26. N 3. P. 337–340.
19. Marchese A., Bozzolasco M., Gualco L., Debbia E. A. et al. *Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on E. coli biofilms // Int. J. Antimicrob. Agents.* 2003. Vol. 22 (Suppl. 2). P. S95–100.
20. Nadel J. A. *Mucous hypersecretion and relationship to cough // Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. N 5. P. 510–513.
21. Oduwole O., Meremikwu M. M., Oyo-Ita A., Udoh E. E. *Honey for acute cough in children // Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 12. CD007094.
22. Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A. *Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromexine and sobrerol on Staphylococcus aureus biofilms // GIMMOC.* 2004. Vol. 8. P. 1–12.
23. Shields M. D., Thavagnanam S. *The difficult coughing child: prolonged acute cough in children // Cough.* 2013. Vol. 9. N 1. P. 11.
24. Singh M., Singh M. *Heated, humidified air for the common cold // Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6. CD001728. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Дронов И. А., Баяндина Г. Н. *Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей // Доктор.Ру.* 2017. № 4 (133). С. 14–18.

Citation format for this article:

Geppе N. A., Dronov I. A., Bayandina G. N. *Approaches to Treating Acute Respiratory Infections in Children. Doctor.Ru.* 2017; 4(133): 14–18.

RU1702595015

# Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями

Е. И. Данилова, О. Ю. Трусова, В. В. Суменко, Т. Н. Игнатова, Е. В. Азарова

Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России



Оригинальная  
статья



Оригинальная  
статья



Оригинальная  
статья



Original  
Paper



Original  
Paper



Original  
Paper



Original  
Paper



Original  
Paper



Original  
Paper

**Цель исследования:** оценка эффективности применения ингаляций эфирных масел с помощью Пластыря-ингалятора «Дыши» в комплексной терапии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей.

**Дизайн:** открытое рандомизированное контролируемое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 80 детей в возрасте от 5 до 12 лет с диагнозом ОРЗ, которых распределили на две группы. Детям основной группы (n = 40) наряду с базовой терапией был назначен Пластырь-ингалятор «Дыши», в контрольной группе (n = 40) применяли только базовую терапию. Эффективность терапевтических подходов оценивали по данным общего клинического обследования с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), проведенного на 1, 6 и 12-е сутки лечения.

**Результаты.** После полного курса лечения в основной группе отмечалась более выраженная положительная динамика симптомов, чем в контрольной. Через 12 дней средние значения затруднения носового дыхания по ВАШ у пациентов основной и контрольной групп составили 0,3 и 2,4 балла, ринореи — 0,4 и 2,1 балла, дневного кашля — 0,4 и 1,1 балла соответственно (для всех пар показателей  $p < 0,001$ ). Побочные реакции при применении Пластыря-ингалятора «Дыши» не наблюдались.

**Заключение.** У детей с острой респираторной инфекцией наиболее выраженная клиническая эффективность достигается при комплексном лечении, включающем базовую терапию и применение Пластыря-ингалятора «Дыши». Использование Пластыря-ингалятора «Дыши» безопасно и хорошо переносится детьми.

**Ключевые слова:** эфирные масла, дети, острые респираторные заболевания.

## The Efficacy of Essential Oil Inhalation in Children with Acute Respiratory Illnesses

E. I. Danilova, O. Yu. Trusova, V. V. Sumenko, T. N. Ignatova, E. V. Azarova

Orenburg State Medical University, Russian Ministry of Health

**Study Objective:** To assess the efficacy of essential oil inhalation, administered through the Dyshi inhalation patch as part of combination therapy for acute respiratory illnesses (ARI) in children.

**Study Design:** This was an open-label, randomized, controlled study.

**Materials and Methods:** The study's participants were 80 children with ARI, aged 5 to 12, who were divided into two groups. Children in the main group (n = 40) wore the Dyshi inhalation patch in addition to the background therapy they were receiving. Children in the control group (n = 40) received background therapy alone. The efficacy of the therapeutic approaches was assessed by physical-examination data, measured on a 10-point visual analogue scale (VAS). Examination was performed on treatment days 1, 6, and 12.

**Study Results:** In the main group, a complete course of treatment led to greater improvement in symptoms than in the control group. After 12 days of treatment, the mean VAS scores for nasal congestion, rhinorrhea, and daytime cough in the main and control groups were 0.3 and 2.4, 0.4 and 2.1, and 0.4 and 1.1, respectively ( $p < 0.001$  for all comparisons).

Children using the Dyshi inhalation patch did not experience any side effects.

**Conclusion:** Combination therapy including background therapy and the Dyshi inhalation patch provides the greatest clinical benefit for children with acute respiratory infections. The Dyshi inhalation patch is safe and well tolerated by children.

**Keywords:** essential oils, children, acute respiratory illnesses.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения из-за широкой распространенности как у детей, так и у взрослых. ОРЗ составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной педиатрической практике: более 80% всех вызовов педиатра на дом обусловлены ОРЗ [4]. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы, в которых складываются условия

для массивного инфицирования верхних дыхательных путей [2]. Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями созревания иммунной системы ребенка, высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду возбудителей, разнообразием серо- и биотопов пневмотропных бактерий (пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки) [7].

Как известно, более 90% всех ОРЗ вызывают респираторные вирусы и вирусы гриппа, что оправдывает использование термина «острая респираторная вирусная

Азарова Ева Владимировна — к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: eva.azarova@gmail.com

Данилова Елена Ивановна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: danilowa@list.ru

Игнатова Татьяна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: ignatova.anna@mail.ru

Суменко Владимир Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: sumenkovv@mail.ru

Трусова Оксана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. E-mail: Oksana.trusova@mail.ru

инфекция» (ОРВИ). Наиболее значимыми в качестве этиологических факторов ОРВИ являются семь семейств вирусов. Два из них относятся к ДНК-содержащим вирусам: *adenoviridae* (более 50 типов) и *parvoviridae* — бокавирус 2-го типа. Пять семейств представляют РНК-содержащие вирусы: *orthomyxoviridae* — вирусы гриппа (типы А, В и С); *paramyxoviridae* — вирус парагриппа 4-го типа, респираторно-синцитиальный вирус 2-го типа, метапневмовирус (типы А, В); *coronaviridae* (5 типов); *picornaviridae* — риновирусы (более 100 типов), энтеровирусы (более 90 типов); *reoviridae*. Все они весьма контагиозны, так как передаются воздушно-капельным путем [3].

В основе патогенеза ОРЗ лежит воспаление слизистой в ответ на внедрение инфекционного агента, приводящее к снижению санирующей и эвакуационной функций реснитчатого эпителия. В ответ на инфекционную агрессию происходят сосудистые изменения — вазодилатация, увеличение проницаемости сосудов и экссудация, что влечет за собой отек ткани, высвобождение медиаторов воспаления и изменение состава секрета.

Попадание в организм вирусных частиц не равнозначно инфицированию. Для возникновения и развития инфекционного процесса необходимы внедрение и репродукция вируса в клетках организма-хозяина. Однако для этого вирус должен преодолеть барьеры, которые стоят на его пути в организме ребенка. Любое внедрение инфекционного агента активирует весь арсенал неспецифических факторов и адаптивного иммунитета человека.

Первоначально проникновению вирусов в организм противостоят кожа (эпидермис, содержащиеся в коже жирные и молочная кислоты и среда — рН) и слизистые (эпителий, ингибиторные компоненты слизи и среда — рН). Именно данный барьер, при условии его полноценности, нередко препятствует внедрению вирусов. Однако в детском возрасте существуют анатомо-функциональные особенности, которые создают предпосылки для проникновения инфекции. Среди них можно отметить повышенную ранимость слизистых, богатую васкуляризацию, гипертрофию лимфоидной ткани, узость проводящих отделов респираторного тракта и особенности его аэрации. Частые рецидивы ОРЗ являются еще одним фактором, способствующим внедрению возбудителей.

Если прикрепление и проникновение вируса в клетку все же состоялись, то в ответ на это в организме происходят многоэтапные изменения на молекулярном, клеточном и органном уровнях с участием регуляторных и эффекторных систем. Основной их целью является эффективное отражение возникшей угрозы. На ранних этапах развития инфекции изменения носят неспецифический характер. Различают гуморальные факторы иммунологической неспецифической противовирусной защиты (интерфероны, интерлейкины, хемокины, система комплемента, естественные антитела) и клеточные факторы (толл-подобные рецепторы, рецепторы цитокинов, НК-клетки, моноциты и макрофаги, дендритные клетки). Система иммунитета в детском возрасте характеризуется сниженным уровнем нейтрофилов — основных эффекторных клеток врожденного иммунного ответа, а также низкой продукцией иммуноглобулинов на фоне повышенного содержания Т- и В-лимфоцитов, что свидетельствует о неполноценности адаптивного звена [6]. В совокупности с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, недостаточными гигиеническими навыками и расширением контактов с окружающим миром это делает детей дошкольного возраста особенно уязвимыми для инфекций [5].

Вирусные инфекции верхних дыхательных путей представляют серьезную медицинскую проблему из-за сложности их лечения (сравнительно мало лекарственных средств, воздействующих на причину болезни), широкой распространенности, высокой эпидемичности и возможности тяжелых осложнений (пневмонии, поражений ЦНС и др.). Таким образом, поиск новых методов лечения этих заболеваний и эффективных профилактических мероприятий в детских коллективах остается актуальным. При ОРВИ основные усилия должны быть направлены на оптимизацию этиотропной терапии, снижение тяжести клинических проявлений заболевания (антиоксидативный эффект), нормализацию сниженных реакций иммунитета, профилактику осложнений.

Основная цель терапии на начальном этапе — предотвращение инвазии вируса и его репликации в эпителиальных клетках слизистой носа и ротоглотки. Это может быть достигнуто за счет активации неспецифических факторов местной защиты (мукоцилиарного транспорта, секреторных антител, иммунокомпетентных клеток и др.). Для воздействия на нервно-рефлекторные реакции в области носа и ротоглотки назначают отвлекающую, местнораздражающую и респираторную терапию, основу которой составляют ингаляции аэрозолей лекарственных препаратов. В зависимости от локализации очага воспаления, клинической картины заболевания, типа возбудителя врач выбирает способ лечения и путь введения лекарства (энтеральный, парентеральный или местный). Преимущества ингаляционной терапии перед другими методами заключаются в более быстром всасывании лекарственных препаратов, увеличении активной поверхности лекарственного вещества, депонировании его в подслизистом слое (богатом кровеносными и лимфатическими сосудами), создании высоких концентраций лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения. Кроме того, лекарственные вещества в неизменном виде, минуя печень, действуют более эффективно, чем при пероральном применении.

В последнее время при лечении заболеваний дыхательных путей широко используются лекарственные формы для местного воздействия в виде ингаляций эфирных масел (ароматерапия). При вдыхании пары таких масел оказывают бактерицидное, противовоспалительное и антисептическое воздействие, улучшают качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышают местный иммунитет. Проникая через слизистую дыхательных путей, эфирные масла производят непосредственное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов, а также резорбтивное и муколитическое действие, обеспечивая в целом отхаркивающий эффект, который усиливается благодаря повышению активности реснитчатого эпителия. Всасываясь через слизистую дыхательных путей, ароматические масла поступают в общий кровоток, также проявляя муколитический, отхаркивающий, бронхолитический и противомикробный эффекты [8]. Кроме того, эфирные масла служат прекрасными транспортными средствами для других лекарственных веществ, помогая им проникать в различные органы и ткани человека, обеспечивая достаточный и точно направленный терапевтический эффект [9].

Одним из средств, содержащих эфирные масла, является Пластырь-ингалятор «Дыши», клеящийся на одежду (изготовитель — ОАО «Верофарм» по заказу ЗАО «Аквион»). В его состав входят натуральные эфирные масла, которые обладают противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим и тонизирующим действием. Пластырь применяется для профилактики

простудных заболеваний и в качестве симптоматического средства в составе комплексной терапии ОРВИ. После удаления защитного покрытия эфирные масла испаряются с поверхности пластыря, уничтожают патологические микроорганизмы, находящиеся в воздухе, за счет чего снижается риск их попадания в организм человека. Терапевтическое действие пластыря обусловлено свойствами эфирных масел, входящих в его состав (табл. 1).

Между тем на современном этапе возникают определенные сложности при выборе эффективных методов лечения и профилактики ОРЗ, особенно в детских коллективах, что обусловлено ограниченным спектром противовирусных препаратов с узкой направленностью действия, возрастающей резистентностью вирусов к наиболее часто и необоснованно используемым медикаментам.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности применения ингаляций эфирных масел с помощью Пластыря-ингалятора «Дыши» в комплексной терапии ОРЗ у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование в условиях дневного стационара детской поликлиники № 7 ГАУЗ «Городская клиническая больница № 5» г. Оренбурга в период с октября по ноябрь 2016 г. В исследование включены 80 детей (46 мальчиков и 34 девочки) в возрасте от 5 до 12 лет с диагнозом ОРЗ.

Основным критерием включения в исследование было наличие ОРЗ с клиническими проявлениями в виде кашля, ринореи, заложенности носа, болей в горле

и др. Родители или законные представители подписывали информированное согласие на участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения из исследования: обострение хронических заболеваний, протекающих с синдромом бронхита; признаки обострения бронхиальной астмы; острая пневмония; наличие непереносимости отдельных компонентов препарата, аллергических реакций (в анамнезе) на масло мятное без ментола, на лавандовое, пихтовое, эвкалиптовое, терпентиновое масла и левоментол.

Оценку степени тяжести ОРЗ проводили согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией [1]. У 62 детей (77,5%) была диагностирована легкая форма заболевания, у 18 пациентов (22,5%) — среднетяжелая. Все дети были осмотрены в первые сутки заболевания и методом случайной выборки разделены на две группы, по 40 человек в каждой. Группы были полностью сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести и клиническим проявлениям заболевания, выявленным при первом осмотре, а также по имевшимся нозологиям. Наиболее частыми клиническими формами ОРЗ являлись ринит, фарингит, бронхит (табл. 2).

Всем детям, включенным в исследование, после первого осмотра была назначена базовая терапия с включением препарата антител к гамма-интерферону человека, препаратов для ирригационной терапии, отхаркивающих средств, антисептиков для орошения горла, сосудосуживающих препаратов и иммуномодуляторов в стандартных возрастных дозировках. Детям основной (первой) группы помимо

Таблица 1

Активные компоненты Пластыря-ингалятора «Дыши»

Активное вещество	Латинское название	Свойства
Масло мятное без ментола	<i>Oleum Menthae</i>	противовоспалительное, антибактериальное, тонизирующее действие; облегчает дыхание при насморке
Левоментол	<i>Levomenthol</i>	обезболивающее, местнораздражающее, отвлекающее, антисептическое, тонизирующее действие; облегчает дыхание при насморке
Масло эвкалиптовое	<i>Oleum Eucalipti</i>	противовоспалительное, антисептическое, противовирусное, иммуномодулирующее действие
Лавандовое масло	<i>Oleum Lavandulae</i>	антибактериальное, противовоспалительное, местнораздражающее действие
Пихтовое масло	<i>Oleum Abiesis</i>	антибактериальное, противовирусное, противовоспалительное, тонизирующее действие; облегчает дыхание при насморке
Терпентиновое масло	<i>Oleum Terebinthinae</i>	местнораздражающее, отвлекающее, обезболивающее, антисептическое действие

Таблица 2

Частота встречаемости клинических форм острых респираторных заболеваний

Клиническая форма	Основная группа (n = 40)		Контрольная группа (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%
Ринит	34	85,0	33	82,5
Синусит	5	12,5	4	10,0
Фарингит	28	70,0	26	65,0
Ларингит	6	15,0	8	20,0
Трахеит	7	17,5	9	22,5
Бронхит	18	45,0	19	47,5



перечисленных препаратов был назначен Пластырь-ингалятор «Дыши» (2 пластыря в день).

При осмотре в первый день заболевания у всех пациентов отмечалось повышение температуры тела до 37,2–38,7 °С. Аускультативно у 69 из 80 детей обеих групп (86,3%) в легких определялся жесткое дыхание. Кроме того, у всех детей, находившихся под наблюдением, имелись жалобы на заложенность носа или ринорею, боли в горле, кашель. Оценка заложенности носа и ринореи проводилась пациентами (или их родителями) с использованием 10-балльной ВАШ, где 0 баллов — отсутствие симптома, 10 баллов — его максимальная выраженность. Оценка дневного и ночного кашля выполнялась по 5-балльной ВАШ. Состояние пациентов и эффективность терапии оценивали в динамике на 1, 6 и 12-е сутки лечения. Родителям пациентов был предложен индивидуальный дневник наблюдения для внесения сведений о течении заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Полученные данные анализировали посредством параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (М) и моды (Мо). Для оценки распределения качественных признаков в группах применяли частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявляли по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ). За критический уровень значимости ошибки первого рода ( $\alpha$ ) принимали  $p = 0,05$ . Определялись также доверительный интервал (ДИ) и показатель ОШ — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне комплексной базовой терапии с применением Пластыря-ингалятора «Дыши» отмечалась более выраженная положительная динамика симптомов. Так, средняя продолжительность лихорадки у пациентов основной (первой) группы составила 3,4 дня, а у детей контрольной (второй) группы — 4,8 дня.

Оценка затруднения носового дыхания по ВАШ до начала лечения показала отсутствие статистически значимых различий между пациентами двух групп. При осмотре на 6-й день от начала терапии более выраженная положительная динамика отмечалась в первой группе (ОШ = 17,2; ДИ = 3,6–81,1;  $\chi^2 = 16,5$ ;  $p < 0,001$ ). На 12-й день лечения в основной группе, по сравнению с контрольной, достоверно чаще отмечалось снижение показателя ВАШ более чем на 5 баллов по отношению к исходному (ОШ = 11,4; ДИ = 2,4–54,2;  $\chi^2 = 10,8$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

При проведении исследования было отмечено, что пациенты, для лечения которых применялись комплексная базовая терапия и Пластырь-ингалятор «Дыши», меньше использовали назальные деконгестанты: в первой группе только 15 детей (37,5%) применяли данные препараты, а во второй группе 29 пациентов (72,5%) воспользовались сосудосуживающими средствами ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ).

До начала лечения выраженность ринореи по ВАШ не имела статистически значимых различий: ее среднее значение составило 8,2 балла (Мо = 8) в первой группе и 8,1 балла (Мо = 8) во второй. К 6-му дню лечения выраженность ринореи снизилась до 4,8 балла (Мо = 5) в первой группе и 6,4 балла (Мо = 7) во второй; при этом у детей основной группы по сравнению с группой контроля достоверно чаще регистрировалось снижение исходного показателя ВАШ более чем на 2 балла (ОШ = 17,2; ДИ = 3,6–81,1;

$\chi^2 = 16,5$ ;  $p < 0,001$ ). На 12-й день лечения средняя оценка ринореи по ВАШ в первой группе составила 0,37 балла (Мо = 0), во второй — 2,1 балла (Мо = 2); при этом в основной группе по сравнению с группой контроля статистически значимо чаще отмечалось снижение исходного показателя ВАШ более чем на 6 баллов (ОШ = 11,4; ДИ = 2,4–54,2;  $\chi^2 = 10,8$ ;  $p < 0,001$ ).

По частоте дневного и ночного кашля на момент начала заболевания сравниваемые группы не имели достоверных различий. На 6-й день от начала лечения отмечалась более выраженная положительная динамика как дневного (ОШ = 19; ДИ = 4,0–89,6;  $\chi^2 = 18,1$ ;  $p < 0,001$ ), так и ночного кашля у детей первой группы по сравнению со второй (ОШ = 6,3; ДИ = 1,3–31,1;  $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,028$ ). На 12-й день лечения в основной группе по сравнению с группой контроля достоверно чаще отмечалось снижение показателя как дневного, так и ночного кашля по ВАШ более чем на 4 балла (в первом случае ОШ = 7,9; ДИ = 2,8–22,2;  $\chi^2 = 15,1$ ;  $p < 0,001$ , во втором ОШ = 18,9; ДИ = 6,1–58,1;  $\chi^2 = 28,8$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Рис. 1. Динамика выраженности затруднения носового дыхания на фоне лечения (оценка по 10-балльной визуальной аналоговой шкале).

\*  $P < 0,001$

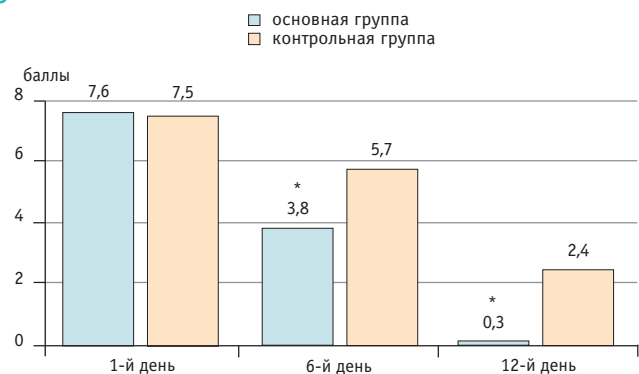
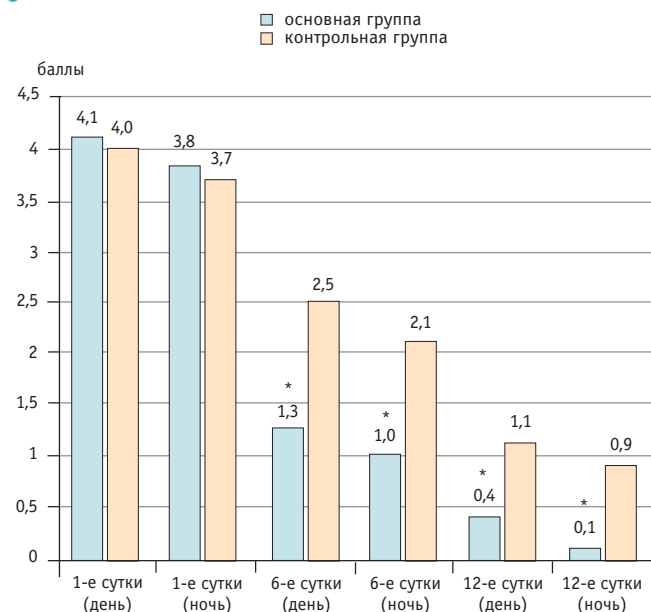


Рис. 2. Динамика выраженности дневного и ночного кашля на фоне лечения (оценка по 5-балльной визуальной аналоговой шкале).

\*  $P < 0,001$



Полученные результаты показали, что при использовании в схеме лечения ОРЗ Пластыря-ингалятора «Дыши» наступает более быстрое купирование симптомов инфекции, таких как заложенность носа и кашель (преимущественно ночной): на 6-е сутки от начала лечения в основной группе отмечалось более частое купирование симптомов, чем в группе контроля, а к 12-му дню у всех пациентов первой группы зарегистрировано полное клиническое выздоровление, в то время как у пациентов второй группы кашель сохранялся еще в течение недели. Отмечено сокращение потребности в использовании деконгестантов на фоне применения Пластыря-ингалятора «Дыши». Побочные реакции при применении Пластыря-ингалятора «Дыши» не зарегистрированы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило выраженную клиническую эффективность Пластыря-ингалятора «Дыши» при его использовании в комплексной терапии острых респираторных заболеваний. Применение пластыря способствует облегчению таких симптомов, как заложенность носа, ночной и дневной кашель, а также их более быстрому устранению. Кроме того, отмечено сокращение потребности в сосудосуживающих средствах. Пластырь-ингалятор «Дыши» хорошо переносится детьми, удобен в применении, не инвазивен, не требует использования аппаратуры для проведения ингаляций, безопасен и на сегодняшний день может быть рекомендован в составе терапии острых респираторных инфекций у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Лобзин Ю. В., ред. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). М.: Минздрав России, 2015. 12 с. [Baranov A. A., Lobzin Yu. V., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s ostroi respiratornoi virusnoi infektsiei (ostriy nazofaringit). M.: Minzdrav Rossii; 2015. 12 s. (in Russian)]
2. Богомилский М. Р., Чистякова В. Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 619 с. [Bogomil'skii M. R., Chistyakova V. R. Detskaya otorinolaringologiya. M.: GEOTAR-Media; 2014. 619 s. (in Russian)]
3. Борисов Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник. М.: МИА, 2016. 776 с. [Borisov L. B. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya. Uchebnik. M.: MIA; 2016. 776 s. (in Russian)]
4. Зайцева О. В., Локшина Э. Э. Острые респираторные заболевания у детей: Учебное пособие. М., 2014. 84 с. [Zaitseva O. V., Lokshina E. E. Ostrye respiratornye zabolovaniya u detei. Uchebnoe posobie. M.; 2014. 84 s. (in Russian)]
5. Капитан Т. В. Пропедевтика детских болезней с уходом за детьми. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 623 с. [Kapitan T. V. Propedevtika detskikh boleznei s ukhodom za det'mi. M.: MEDpress-inform; 2004. 623 s. (in Russian)]
6. Ляликов С. А. Возрастные особенности картины крови у детей в современный период // Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности. 2011. № 1 (5). С. 109–115. [Lyalikov S. A. Vozrastnye osobennosti kartiny krovi u detei v sovremennyi period. Mediko-biologicheskije problemy zhiznedeyatel'nosti. 2011; 1(5): 109–115. (in Russian)]
7. Радциг Е. Ю. Особенности течения и лечения острого ринита у детей грудного и раннего возраста // Рус. мед. журн. 2011. № 22. С. 36–38. [Radtzig E. Yu. Osobennosti techeniya i lecheniya ostrogo rinita u detei grudnogo i rannego vozrasta. Rus. med. zhurn. 2011; 22: 36–38. (in Russian)]
8. Снегоцкая М. Н. Использование лечебных мазей в симптоматической терапии острых респираторных заболеваний // Практика педиатра. 2005. № 1. С. 13–17. [Snegotskaya M. N. Ispol'zovanie lechebnykh mazei v simptomaticheskoi terapii ostrykh respiratornykh zabolovaniy. Praktika pediatra. 2005; 1: 13–17. (in Russian)]
9. Солдатченко С. С., Кащенко Г. Ф., Пидяев А. В. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. Симферополь: Таврида, 2002. 109 с. [Soldatchenko S. S., Kashchenko G. F., Pidaev A. V. Aromaterapiya. Profilaktika i lechenie zabolovaniy efirnymi maslami. Simferopol': Tavrida; 2002. 109 s. (in Russian)] ■

Библиографическая ссылка:

Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Суменко В. В., Игнатова Т. Н., Азарова Е. В. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 19–24.

Citation format for this article:

Danilova E. I., Trusova O. Yu., Sumenko V. V., Ignatova T. N., Azarova E. V. The Efficacy of Essential Oil Inhalation in Children with Acute Respiratory Illnesses. Doctor.Ru. 2017; 4(133): 19–24.

# Программирующая сила прикорма

Е. Ф. Лукушкина<sup>1</sup>, М. Г. Медянцева<sup>1</sup>, И. Н. Власова<sup>1</sup>, В. В. Мещерякова<sup>1</sup>, Е. Г. Новопольцева<sup>1</sup>, А. А. Камалова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

**Цель обзора:** оптимизация вскармливания детей первого года жизни, изложение современных подходов к введению прикорма.

**Основные положения.** Долгое время о прикорме говорили в основном с точки зрения сроков и последовательности его введения. Сегодня активно обсуждается теория пищевого программирования, появились новые исследования, касающиеся данного вопроса.

Прикорм является мощным программирующим фактором. Показано, что раннее введение прикорма, высокое потребление молочного белка в период его введения повышают риск ожирения; риск аллергических заболеваний можно снизить при введении продуктов прикорма в оптимальные сроки; на риск формирования целиакии не оказывают влияния грудное вскармливание (в том числе в период введения глютена), возраст введения, количество и тип глютена; дефицит железа в раннем возрасте имеет отдаленные негативные последствия. Кроме того, период введения прикорма важен с точки зрения формирования пищевого поведения.

**Заключение.** На современном этапе прикорм рассматривается в качестве долговременного фактора, оказывающего влияние на состояние здоровья не только ребенка, но и взрослого.

**Ключевые слова:** прикорм, метаболическое программирование, отдаленные последствия.

## The Programming Effects of Complementary Feeding

Ye. F. Lukushkina<sup>1</sup>, M. G. Medyantseva<sup>1</sup>, I. N. Vlasova<sup>1</sup>, V. V. Meshcheryakova<sup>1</sup>, E. G. Novopoltseva<sup>1</sup>, A. A. Kamalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Kazan State Medical University, Russian Ministry of Health

**Objective of the Review:** To optimize feeding regimens for babies during the first year of life and describe modern approaches to the introduction of complementary feeding.

**Key Points:** Complementary feeding has long been discussed in terms of the timing and sequence of its introduction. Today, nutritional programming is being actively debated and researched. Complementary feeding is a potent programming factor. It has been demonstrated that the early introduction of complementary foods and high consumption of milk protein during the period of their introduction increase risk for obesity; that timely introduction of complementary foods may reduce risk for allergies; that neither breastfeeding (including when gluten is introduced), the age when gluten is introduced, nor the amount or type of gluten influences risk for celiac disease; and that iron deficiency at an early age has long-term negative effects. The timing of the introduction of complementary foods is also important for the development of eating behaviors.

**Conclusion:** Complementary feeding is currently regarded as a factor with long-term health effects in both childhood and adult life.

**Keywords:** complementary feeding, metabolic programming, long-term effects.

Идеальным питанием для ребенка на ранних этапах развития является грудное молоко. Это оптимальный источник энергии, макро- и микронутриентов, биологически активных веществ, необходимых для роста и развития ребенка, при условии рационального питания кормящей матери. Многочисленные исследования показали, что грудное молоко обеспечивает не только оптимальные темпы роста, но и защиту ребенка от инфекционных и аллергических заболеваний, способствует формированию центральной нервной, пищеварительной и других систем, становлению кишечной микрофлоры [3, 5, 7].

Однако к концу первого полугодия жизни грудное молоко не способно покрыть потребности растущего организма ни в энергии, ни в питательных веществах. Это определяет необходимость введения прикорма. Под прикормом подразумеваются все продукты, кроме женского молока и детских молочных смесей, дополняющие рацион пищевыми веществами, необходимыми для обеспечения дальнейшего роста и развития ребенка [2, 3, 5–8].

На протяжении многих лет основными вопросами, обсуждавшимися в отношении прикорма, как в отечественной, так и в зарубежной литературе были «когда?», «что?» и «зачем?». Очевидно, что для усвоения новой пищи, отличной от грудного молока и адаптированных молочных смесей, необходима зрелость целого ряда органов и систем организма, в первую очередь ЖКТ, выделительной системы; крайне важен также уровень нервно-психического развития. Ребенок должен быть «готов» к введению прикорма.

На сегодняшний день ВОЗ рекомендует введение продуктов прикорма не ранее 6 месяцев на фоне естественного вскармливания. По мнению экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (англ. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), продукты прикорма должны вводиться ребенку не ранее 17-й и не позднее 26-й недели [8]. Аналогичные рекомендации приняты в Российской Федерации в рамках Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни, согласно которой оптимальный возраст введения прикорма — от 4 до 6 месяцев [5].

Власова Ирина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. E-mail: vlasova\_irina\_48@mail.ru

Камалова Азита Асхатовна — д. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. E-mail: aelirakamalova@gmail.com

Лукушкина Елена Федоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. E-mail: fpediatr@nizhgma.ru

Медянцева Мария Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. E-mail: mariaafraitmovich@gmail.com

Мещерякова Вера Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. E-mail: vvfmesh@yandex.ru

Новопольцева Екатерина Геннадьевна — д. м. н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФПКВ ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России. 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1. E-mail: eknovorol@mail.ru



Важно подчеркнуть, что как сроки, так и последовательность введения новых продуктов должны устанавливаться педиатром индивидуально с учетом особенностей ребенка. В питании ребенка целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного производства. Так, детям со сниженной массой тела и учащенным стулом в качестве первого прикорма целесообразно назначать каши промышленного производства [5], например гипоаллергенные безмолочные каши из серии «Первый выбор» от «ФрутоНяня» — рисовую или гречневую. Детям с нормальной или избыточной массой тела и склонностью к запорам в качестве первого продукта прикорма рекомендуют овощное пюре [5], например гипоаллергенное пюре из брокколи или цветной капусты серии «Первый выбор» от «ФрутоНяня» или пюре из кабачков «ФрутоНяня».

В настоящее время нет необходимости в более раннем введении прикорма детям, находящимся на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями, так как эти смеси максимально приближены по составу к грудному молоку и содержат адекватное количество витаминов и минеральных веществ.

В последние годы наблюдается повышенное внимание к теории пищевого программирования, согласно которой нарушение питания на ранних этапах онтогенеза является истоком многочисленных болезней взрослых. С этой точки зрения прикорм рассматривается как важнейший программирующий фактор. Кроме того, период введения прикорма крайне важен с позиций формирования пищевых предпочтений и пищевого поведения, что может рассматриваться в качестве долговременного фактора, оказывающего влияние на состояние здоровья. К настоящему времени проведено достаточно большое количество исследований, подтверждающих этот факт и тем самым еще больше подчеркивающих значимость вопроса введения прикормов [10, 17, 18, 25, 26, 28].

### ПРИКОРМ И ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА (ОЖИРЕНИЕ)

S. Y. Huh и соавт. (2011) изучали взаимосвязь между сроком введения прикорма и ожирением в возрасте 3 лет. Исследование показало, что введение прикорма детям до 4 месяцев, находящимся на искусственном вскармливании, ассоциируется с шестикратным увеличением риска ожирения в 3 года [22]. В то же время в работе B. G. Moss и W. H. Yeaton (2014) введение прикорма после 4 месяцев приводило к снижению риска ожирения в 2 и 4 года, причем протективный эффект наблюдался у детей как на грудном, так и на искусственном вскармливании [30]. Аналогичные результаты были получены в исследовании L. Daniels и соавт. в 2015 г. [15].

Известно, что характерный для грудного вскармливания низкий белково-энергетический индекс (доля энергии, поступающей за счет белка) повышается в период введения прикорма. Доказано, что при значении индекса более 15% он является фактором риска развития ожирения в дальнейшем. Но все ли источники белка одинаковы с точки зрения данной взаимосвязи? M. Tang и соавт. (2014) продемонстрировали, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, повышенное потребление белка (с 5–6 месяцев) за счет мяса ассоциируется с более высокими параметрами линейного роста и весовыми прибавками, но не с увеличением доли жировой массы [40]. Показано, что высокое потребление белка, особенно молочного (а не белка мяса и не белка злаков), в период введения прикорма приводит

к неблагоприятным изменениям состава тела в возрасте 7 лет и повышает риск ожирения [19].

### ПРИКОРМ И АЛЛЕРГИЯ

Период введения прикорма является важным с точки зрения формирования пищевой толерантности. Оптимальным возрастом начала введения прикорма является промежуток между 4-м и 6-м месяцем, который получил название «окно формирования толерантности» [21, 34]. Существовавшее ранее мнение о необходимости отсроченного введения высокоаллергенных продуктов потерпело фиаско.

Согласно рекомендациям Европейского общества аллергологов и клинических иммунологов (англ. European Academy of Allergy and Clinical Immunology), нет необходимости избегать введения прикорма после 4 месяцев. В настоящее время, независимо от наличия или отсутствия наследственной отягощенности по аллергии, считается неоправданным как избегание, так и поощрение введения потенциально аллергенных продуктов, если эти меры не соответствуют рекомендациям, установленным в отношении каждого вида прикорма [31]. Доказано, что введение каждого продукта без соблюдения декларированных для него сроков не только не снижает риск развития аллергических заболеваний, но и приводит к его повышению [29, 36, 37, 44]. Так, A. Zutavern и соавт. (2008) показали, что отсроченное (после 6 месяцев) введение прикорма увеличивает риск пищевой сенсibilизации в 6 лет [45], а B. I. Nwagu и соавт. (2010) доказали повышение риска пищевой и бытовой сенсibilизации в 5 лет при позднем введении разных видов прикорма [32]. Кроме того, к настоящему времени в многочисленных исследованиях получены данные о повышении риска развития аллергии к отдельным продуктам (злакам, яйцам, рыбе, орехам и др.) при их отсроченном введении [23, 24, 44, 46].

Отдельно стоит упомянуть о сроках введения глютена. Ранее существовали рекомендации о том, что с целью снижения риска развития целиакии целесообразно избегать как раннего (до 4 месяцев), так и позднего (после 7 месяцев) введения глютена и вводить его в рацион на фоне грудного вскармливания [8]. К настоящему времени обработаны данные исследования PreventCD, которые показали, что риск формирования целиакии у детей на грудном вскармливании не снижается по сравнению с таковым у детей на искусственном вскармливании; вид вскармливания в период введения глютена (грудное или искусственное), количество глютена и его тип (продукты прикорма или смеси, содержащие глютен) не оказывали влияния на риск формирования целиакии [38, 39]. Не играл роли в профилактике целиакии также возраст введения глютена: отсроченное его введение не снижало риск заболевания, а лишь отодвигало возраст манифестации [38, 39].

### ПРИКОРМ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Первые годы жизни характеризуются интенсивным развитием ЦНС: происходит миелинизация нервных волокон, формируются синаптические связи. Реализация данных процессов напрямую зависит от обеспеченности организма ребенка железом, поскольку оно входит в состав необходимых для этого ферментов. Известно, что к 6-месячному возрасту практически 100% потребности ребенка в железе должны покрывать продукты прикорма. Эта роль возложена прежде всего на каши, обогащенные железом, например сухие каши «ФрутоНяня», а также на мясо.



Дефицит железа на первом году жизни негативно влияет на формирование когнитивных функций. Так, исследование R. C. Carter и соавт. (2010) показало, что дети с недостатком этого микроэлемента (как с латентным дефицитом железа, так и с железодефицитной анемией) хуже выполняют задания на запоминание местонахождения предмета [13]. Интересно, что последствия дефицита железа в раннем возрасте были отмечены даже в подростковом периоде. Они проявлялись ухудшением показателей когнитивных и моторных функций, нарушением социального и эмоционального поведения [9, 14, 33], изменением работы нейроэндокринной системы (снижался выброс «стрессорного» кортизола) [16].

## ПРИКОРМ И ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

В настоящее время повсеместно отмечается изменение пищевых предпочтений во всех возрастных группах в сторону снижения пищевого разнообразия, что обусловлено целым рядом социально-экономических и психологических причин. Часто выявляемые отклонения — нарушения режима питания, преобладание в рационе высококалорийных блюд, богатых насыщенными жирами и легкоусвояемыми углеводами. Обращают на себя внимание нарушения пищевого поведения детей и подростков — нерегулярное питание, отсутствие ежедневного потребления молочных продуктов, овощей и фруктов и др. Во многом истоки данных нарушений лежат в раннем возрасте.

Как и когда формируется пищевое поведение? К настоящему времени выявлены генетические факторы, определяющие особенности рецепторного аппарата [20, 41, 42]. Но вместе с тем велико и влияние факторов внешней среды, нередко именно они играют ведущую роль [27].

Вкусовые луковички появляются у плода на 7–8-й неделе внутриутробного развития и достигают своей относительной морфологической зрелости к 15-й неделе [1, 4]. Ребенок получает свой первый вкусовой опыт еще в период внутриутробного развития, заглатывая амниотическую жидкость, вкус которой во многом определяется питанием матери [26]. Различение некоторых вкусов начинается уже внутриутробно. Частота глотательных движений плода изменяется в зависимости от характера растворов, вводимых в состав амниотической жидкости: плод демонстрирует предпочтение сладкого вкуса и отторжение горького.

Таким образом, характер питания беременной женщины влияет на вкус амниотической жидкости, т. е. ребенок в период внутриутробного развития знакомится со вкусами продуктов, которые употребляет будущая мама [25–27]. Это знакомство продолжается после рождения, когда разнообразие вкусов обеспечивается грудным молоком, в то время как ребенок, находящийся на искусственном вскармливании, ежедневно получает продукт одинакового вкуса.

В обзоре J. A. Mennella (2014) сделан вывод о том, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, легче воспринимают вкусы новых продуктов, особенно если мама регулярно употребляет их в пищу, в сравнении с детьми на искусственном вскармливании, которые получают смеси

с неизменным вкусом и на начальном этапе введения прикорма могут испытывать трудности, не ощущать вкус вводимых продуктов, в том числе фруктов и овощей [25]. Таким образом, рацион питания мамы играет важнейшую роль в формировании вкусовых привычек ребенка [28].

Интересные данные получены в отношении факторов, оказывающих влияние на потребление фруктов и овощей у детей. Так, в исследовании A. M. Ashman и соавт. качество питания и разнообразие овощей и фруктов в рационе матери во время беременности и кормления грудью коррелировали с аналогичными показателями у детей в дальнейшем [10]. Увеличение потребления фруктов и овощей в раннем возрасте может способствовать регулярному их потреблению в последующем, что, в свою очередь, позволит контролировать вес и другие показатели здоровья [26]. Установлена ассоциация между нерегулярным употреблением фруктов и овощей на первом году жизни и в возрасте 6 лет [18].

В формировании пищевого поведения важную роль играет социальный фактор. Ребенок проявляет больший интерес к незнакомой пище, когда он наблюдает за тем, как ее едят взрослые, чем в случае, когда эта пища ему просто предлагается. И предоставление самостоятельности на данном этапе (когда ребенок сам пользуется ложкой) позволяет формировать правильные вкусовые привычки, что может способствовать профилактике ожирения в дальнейшем [11, 12, 35, 43]. Правила приема пищи и последовательность продуктов, употребляемых за завтраком, обедом и ужином, должны прививаться детям с раннего возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе прикорм рассматривается в качестве долговременного фактора, оказывающего влияние на состояние здоровья не только ребенка, но и взрослого.

На основании анализа литературы последних лет можно сделать следующие выводы:

- раннее (до 4 месяцев) введение прикорма повышает риск ожирения, а после 4 месяцев — снижает;
- высокое потребление белка в период введения прикорма (особенно молочного, а не белка мяса и не белка злаков) повышает риск ожирения;
- введение продуктов прикорма в оптимальные сроки позволяет снизить риск развития аллергических заболеваний;
- грудное вскармливание независимо от его продолжительности, вид вскармливания (грудное или искусственное) в период введения глютена, возраст введения, количество и тип глютена (продукты прикорма или смеси, содержащие глютен) не оказывают влияния на риск формирования целиакии;
- дефицит железа в раннем возрасте имеет отдаленные негативные последствия;
- период введения прикорма является критическим с точки зрения формирования пищевого поведения;
- в питании ребенка раннего возраста целесообразно использовать продукты и блюда прикорма промышленного производства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С. В. Вкусовая рецепция и формирование вкусовых предпочтений // *Вопр. детской диетологии*. 2015. № 13 (3). С. 40–44. [Bel'mer S. V. Vkusovaya retseptsiya i formirovanie vkusovykh predpochtenii. *Voprosy detskoi dietologii*. 2015; 13(3): 40–4. (in Russian)]
2. Бельмер С. В. Прикорм: значение для процессов адаптации и принципы введения // *Вопр. детской диетологии*. 2014. № 12 (2). С. 50–56. [Bel'mer S. V. Priokorm: znachenie dlya protsessov adaptatsii

*i printsipy vvedeniya. Voprosy detskoi dietologii*. 2014; 12(2): 50–6. (in Russian)]

3. *Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста*. Копенгаген: ВОЗ, 2001. 369 с. [Kormlenie i pitanie grudnykh detei i detei rannego vozrasta. Kopenhagen: VOZ, 2001. 369 s. (in Russian)]
4. Ладодо К. С., Боровик Т. Э., Семенова Н. Н., Суржик А. В. Формирование правильного пищевого поведения // *Лечащий врач*. 2009. № 1. С. 54–57. [Ladodo K. S., Borovik T. E., Semenova N. N., Surzhik A. V.

- Formirovanie pravil'nogo pishchevogo povedeniya. Lechashchii vrach. 2009; 1: 54–7. (in Russian)]
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва, 2011. 67 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. Moskva, 2011. 67 s. (in Russian)]
  6. Сорвачева Т. Н., Гордеева Е. А., Аникиева Е. Н. Прикорм. От регламентов к индивидуальному подходу // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011. № 10 (5). С. 45–48. [Sorvacheva T. N., Gordeeva E. A., Anikieva E. N. Prikorm. Ot reglamentov k individual'nomu podkhodu. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10(5): 45–8. (in Russian)]
  7. Тутельян В. А., Конь И. Я., ред. *Детское питание: руководство для врачей*. М.: МИА, 2009. 946 с. [Tutelyan V. A., Kon' I. Ya., red. *Detskoe pitanie: rukovodstvo dlya vrachei*. M.: MIA, 2009. 946 s. (in Russian)]
  8. Agostoni C., Decsi T., Fewtrell M., Goulet O. et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 46. N 1. P. 99–110.
  9. Algarin C., Nelson C. A., Peirano P., Westerlund A. et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years // *Dev. Med. Child Neurol.* 2013. Vol. 55. N 5. P. 453–458.
  10. Ashman A. M., Collins C. E., Hure A. J., Jensen M. et al. Maternal diet during early childhood, but not pregnancy, predicts diet quality and fruit and vegetable acceptance in offspring // *Matern. Child. Nutr.* 2016. Vol. 12. N 3. P. 579–590.
  11. Brown A., Lee M. D. Early influences on child satiety-responsiveness: the role of weaning style // *Pediatr. Obes.* 2015. Vol. 10. N 1. P. 57–66.
  12. Brown A., Lee M. Maternal control of child feeding during the weaning period: differences between mothers following a baby-led or standard weaning approach // *Matern. Child Health J.* 2011. Vol. 15. N 8. P. 1265–1271.
  13. Carter R. C., Jacobson J. L., Burden M. J., Armony-Sivan R. et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126. N 2. P. E427–434.
  14. Congdon E. L., Westerlund A., Algarin C. R., Peirano P. D. et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 160. N 6. P. 1027–1033.
  15. Daniels L. Mallan K. M., Fildes A., Wilson J. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues // *Aust. N. Z. J. Public Health*. 2015. Vol. 39. N 4. P. 366–373.
  16. Felt B. T., Peirano P., Algarin C., Chamorro R. et al. Long-term neuroendocrine effects of iron-deficiency anemia in infancy // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 71. Vol. 6. P. 707–712.
  17. Gerrish C. J., Mennella J. A. Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73. N 6. P. 1080–1085.
  18. Grimm K. A., Kim S. A., Yaroch A. L., Scanlon K. S. Fruit and vegetable intake during infancy and early childhood // *Pediatrics*. 2014. Vol. 134 (Suppl. 1). P. S63–69.
  19. Günther A. L., Remer T., Kroke A., Buyken A. E. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. N 6. P. 1765–1772.
  20. Hashikawa K., Naka M., Nakayama D., Matsumoto N. et al. Blockade of stimulus convergence in amygdala neurons disrupts taste associative learning // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. N 11. P. 4958–4963.
  21. Høst A., Halken S., Muraro A., Dreborg S. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 19. N 1. P. 1–4.
  22. Huh S. Y., Rifas-Shiman S. L., Taveras E. M., Oken E. et al. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127. N 3. P. E544–551.
  23. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A., Groome A. et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2016. Vol. 316. N 11. P. 1181–1192.
  24. Kieft-de Jong J. C., de Vries J. H., Franco O. H., Jaddoe V. W. et al. Fish consumption in infancy and asthma-like symptoms at preschool age // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130. N 6. P. 1060–1068.
  25. Mennella J. A. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 99. N 3. P. S704–711.
  26. Mennella J. A., Jagnow C. P., Beauchamp G. K. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107. N 6: E88.
  27. Mennella J. A., Reiter A. R., Daniels L. M. Vegetable and fruit acceptance during infancy: impact of ontogeny, genetics, and early experiences // *Adv. Nutr.* 2016. Vol. 7. N 1. P. S211–219.
  28. Mennella J. A., Trabulsi J. C. Complementary foods and flavor experiences: setting the foundation // *Ann. Nutr. Metab.* 2012. Vol. 60 (Suppl. 2). P. S40–50.
  29. Mhreshahi S., Ampon R., Webb K., Almqvist C. et al.; CAPS Team. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2007. Vol. 37. N 5. P. 671–679.
  30. Moss B. G., Yeaton W. H. Early childhood healthy and obese weight status: potentially protective benefits of breastfeeding and delaying solid foods // *Matern. Child Health J.* 2014. Vol. 18. N 5. P. 1224–1232.
  31. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G. et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 8. P. 1008–1025.
  32. Nwaru B. I., Erkkola M., Ahonen S., Kaila M. et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125. N 1. P. 50–59.
  33. Peirano P., Algarin C., Chamorro R., Manconi M. et al. Iron deficiency anemia in infancy exerts long-term effects on the tibialis anterior motor activity during sleep in childhood // *Sleep Med.* 2012. Vol. 13. N 8. P. 1006–1012.
  34. Prescott S. L., Smith P., Tang M., Palmer D. J. et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 19. N 5. P. 375–380.
  35. Rowan H., Harris C. Baby-led weaning and the family diet. A pilot study // *Appetite*. 2012. Vol. 58. N 3. P. 1046–1049.
  36. Sariachvili M., Droste J., Dom S., Wieringa M. et al. Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years of age // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. N 1. P. 74–81.
  37. Snijders B. E., Thijs C., van Ree R., van den Brandt P. A. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. N 1. P. 115–122.
  38. Szajewska H., Shamir R., Chmielewska A., Piescik-Lech M. et al.; PREVENTCD Study Group. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease — update 2015 // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 41. N 11. P. 1038–1054.
  39. Szajewska H., Shamir R., Mearin L., Ribes-Koninckx C. et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016. Vol. 62. N 3. P. 507–513.
  40. Tang M., Krebs N. F. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breastfed infants: a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100. N 5. P. 1322–1328.
  41. Taruno A., Matsumoto I., Ma Z., Marambaud P. et al. How do taste cells lacking synapses mediate neurotransmission? CALHM1, a voltage-gated ATP channel // *Bioessays*. 2013. Vol. 35. N 12. P. 1111–1118.
  42. Taruno A., Vingtdeux V., Ohmoto M., Ma Z. et al. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes // *Nature*. 2013. Vol. 495. N 7440. P. 223–226.
  43. Townsend E., Pitchford N. J. Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a case-controlled sample // *BMJ Open*. 2012. Vol. 2. N 1: e000298.
  44. Tromp I. I., Kieft-de Jong J. C., Lebon A., Renders C. M. et al. The introduction of allergenic foods and the development of reported wheezing and eczema in childhood: the Generation R study // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165. N 10. P. 933–938.
  45. Zutavern A., Brockow I., Schaaf B., von Berg A. et al.; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. N 1. P. E44–52.
  46. Zutavern A., von Mutius E., Harris J., Mills P. et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema // *Arch. Dis. Child.* 2004. Vol. 89. N 4. P. 303–308. ■

Библиографическая ссылка:

Лукушкина Е. Ф., Медянцева М. Г., Власова И. Н., Мещерякова В. В., Новопольцева Е. Г., Камалова А. А. Программирующая сила прикорма // *Доктор.Ру*. 2017. № 4 (133). С. 25–29.

Citation format for this article:

Lukushkina Ye. F., Medyantseva M. G., Vlasova I. N., Meshcheryakova V. V., Novopoltseva E. G., Kamalova A. A. The Programming Effects of Complementary Feeding. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 25–29.



# Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка

С. Г. Цахилова<sup>1</sup>, А. В. Хмельницкая<sup>1, 2</sup>, И. Е. Гулин<sup>3</sup>, А. А. Мальсагова<sup>1</sup>, А. М. Бегизова<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

<sup>2</sup> Филиал Городской клинической больницы № 68 Департамента здравоохранения города Москвы «Родильный дом № 8»

<sup>3</sup> Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», г. Москва

<sup>4</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель исследования:** определение содержания материнских аутоантител (ауто-АТ) и изучение их роли в формировании нервной системы ребенка.

**Материал и методы.** Обследованы 50 детей с расстройствами аутистического спектра и их матери. У всех участников исследования с помощью специализированного набора «ЭЛИ-Нейро-Тест» определяли сывороточное содержание ауто-АТ класса IgG.

**Результаты.** У 88,0% детей и 84,0% матерей выявлены характерные для аутизма сдвиги профилей сывороточной реактивности, связанные с изменением уровней ауто-АТ к опиатным  $\mu$ -рецепторам и  $\beta$ -эндорфину. Реже изменения в профилях иммунореактивности детей с аутизмом были обусловлены ауто-АТ к серотониновым рецепторам ( $n = 16$ ), белкам аксонов или белкам миелиновых оболочек аксонов ( $n = 14$ ), белку S100 ( $n = 27$ ), а также к маркеру глиоза — белку GFAP ( $n = 13$ ). Такие же изменения регистрировались у матерей.

**Заключение.** Сдвиги профилей сывороточной реактивности могут служить прогностическими маркерами повышенного риска нарушения формирования нервной системы ребенка еще во внутриутробном периоде. Выявление аномалий иммунного статуса беременной женщины важно для оценки рисков развития соматических, эндокринных и неврологических изменений у ребенка в первые месяцы и годы жизни. Иммунологические нарушения у женщины обратимы и подлежат коррекции до беременности. ЭЛИ-Нейро-Тест может быть эффективным диагностическим методом, способствующим предотвращению или снижению частоты рождения детей, страдающих аутизмом.

**Ключевые слова:** беременность, аутизм, факторы среды, иммунные нарушения у матери, аутоантитела.



## Effects of Maternal Autoantibodies on Development of the Fetal Nervous System

S. G. Tsakhilova<sup>1</sup>, A. V. Khmel'nitskaya<sup>1, 2</sup>, I. Ye. Gulin<sup>3</sup>, A. A. Malsagova<sup>1</sup>, A. M. Begizova<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup> A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Maternity Home No. 8, a branch of City Clinical Hospital No. 68, Moscow City Department of Health

<sup>3</sup> The Immunculus Medical Research Center, Moscow

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow City Department of Health

**Study Objective:** To detect maternal antibodies (auto-AB) and evaluate their role in development of the fetal nervous system.

**Materials and Methods:** Fifty children with autism-spectrum disorders were examined, as well as their mothers. The ELI-Neuro-Test, a specialized test kit, was used to measure serum levels of IgG auto-AB in all study participants.

**Study Results:** Eighty-eight percent of the children and 84.0% of the mothers had autism-specific shifts in serum reactivity profiles, manifested as altered levels of auto-AB against opiate  $\mu$ -receptors and  $\beta$ -endorphin. Less frequently, changes in the immunoreactivity profiles of the autistic children were manifested by the presence of auto-AB against serotonin receptors ( $n = 16$ ), axonal or myelin proteins ( $n = 14$ ), S100 proteins ( $n = 27$ ), and GFAP protein, a marker for gliosis ( $n = 13$ ). The same changes were observed in their mothers.

**Conclusion:** Shifts in profiles of serum immunoreactivity may be predictors of elevated risk for impairment of the development of a baby's nervous system, beginning *in utero*. Detection of immune abnormalities in pregnant women is important for assessing the risk of babies developing somatic, endocrine or neurological disorders during the first months and years of life. Immunological abnormalities in women are reversible, and should be treated before pregnancy. The ELI-Neuro-Test can be an effective diagnostic tool for preventing congenital autism or reducing its incidence.

**Keywords:** pregnancy, autism, environmental factors, maternal immune disorders, autoantibodies.

Высокая заболеваемость у детей, рождающихся в современной России, является неизбежным следствием низкого уровня здоровья беременных, причем тенденции заболеваемости новорожденных закономерно соответствуют темпам изменения уровня здоровья матери. Качество здоровья и жизнеспособность потомства на всех этапах онтогенеза непосредственно определяются состоянием здоровья беременных женщин [1, 4]. Рост общей заболеваемости женского населения, увеличение возраста беременных и рожениц, снижение уровня жизни предопределили

наблюдаемые негативные явления — высокую частоту экстрагенитальных заболеваний беременных, акушерской и перинатальной патологии [10]. Причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и их новорожденных детей не вызывает сомнений [2, 5, 6]. При длительной персистенции инфекционных возбудителей в организме женщины происходит субклиническое нарушение ее иммунного статуса, а извращенная реактивность его во время беременности может быть важным фактором патогенеза неврологических, соматических или эндокринных

Бегизова Аида Маирбековна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: dr.begizova@mail.ru

Гулин Иван Евгеньевич — врач-генетик МИЦ «Иммункулус». 105187, г. Москва, Окружной пр-д, д. 30а. E-mail: glonia@yandex.ru

Мальсагова Ангелина Ахметовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: angelina\_malsagova@mail.ru

Хмельницкая Антонина Витальевна — врач акушер-гинеколог родильного дома № 8 ГБУЗ «ГКБ № 68 ДЗМ»; соискатель кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: antonina.zanilova@gmail.com

Цахилова Светлана Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 109507, г. Москва, Самаркандский бул., д. 3. E-mail: dzh2010@yandex.ru



нарушений у ее ребенка, проявляющихся в первые дни жизни или позднее.

Аутизм — расстройство, возникающее вследствие нарушения развития ЦНС и других органов и систем плода и характеризующееся выраженным дефицитом социального взаимодействия и общения, а также ограниченными интересами и повторяющимися действиями. Указанные признаки начинают проявляться в возрасте до трех лет [13]. Схожие состояния, при которых отмечаются более мягкие признаки и симптомы, относят к расстройствам аутистического спектра (РАС) [17].

По данным Всемирной организации аутизма, за 2007–2016 гг. количество детей с РАС выросло в 10 раз [3, 18]. Распространенность РАС во всем мире ежегодно увеличивается на 14%. В 2015–2016 гг. на 60–80 новорожденных приходился один ребенок с таким расстройством [11]. В 85–95% случаев причинами РАС являются эпигенетические факторы, лишь в 5–15% наблюдений они связаны с генными дефектами [19, 20].

В целом аутизм следует рассматривать как группу врожденных мультисистемных заболеваний, не ограничивающихся нарушениями функций нервной системы. Изменения у детей с аутизмом наблюдаются со стороны разных органов и систем [9, 19]. Хронические влияния инфекционных антигенов или токсических химических факторов на организм женщины в первую половину беременности часто ведут к стойким иммунным нарушениям (нередко субклиническим). Последние включают изменение продукции ряда аутоантител (ауто-АТ) класса IgG и провоспалительных цитокинов, вследствие чего нарушаются процессы онтогенетического формирования и созревания структур головного мозга и ряда других органов и систем плода [6].

В нашей работе проанализирована частота нарушения профилей сывороточной иммунореактивности (изменения

продукции ряда нейротропных ауто-АТ) у детей с РАС и их матерей.

**Цель исследования:** определение содержания материнских ауто-АТ и изучение их роли в формировании нервной системы ребенка.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе медицинского исследовательского центра «Иммункулус» под руководством д. м. н. С. Г. Цахиловой и д. м. н., профессора, научного руководителя центра «Иммункулус» А. Б. Полетаева. Обследованы 50 пациенток, родивших детей с РАС, в возрасте от 25 до 35 лет (средний возраст составил  $30,0 \pm 1,5$  года) и 50 их детей (38 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 1 года до 3 лет с диагностированным РАС и характерной клинической симптоматикой.

Исследовали образцы сывороток крови, хранившиеся не более 2 суток после получения при температуре от +1 до +4 °С. Иммунохимический анализ проводили с помощью метода ЭЛИ-Нейро-Теста, используя одноименные тест-наборы («Иммункулус», г. Москва). Постановки иммуноферментных реакций выполняли описанным ранее способом [6, 7]. В образцах сывороток крови выявляли и анализировали индивидуальные профили сывороточной иммунореактивности, зависящие от изменений в относительном содержании ауто-АТ класса IgG, направленных к 12 антигенам: нейрофиламентному протеину (NF-200), глиальному фибриллярному белку (GFAP), белку S100, основному белку миелина, вольтажзависимому Ca-каналу, ацетилхолиновым рецепторам, глутаматным рецепторам, ГАМК-рецепторам, дофаминовым рецепторам, серотониновым рецепторам, опиатным  $\mu$ -рецепторам,  $\beta$ -эндорфину (табл. 1) [7].

Таблица 1

### Изменения, отражаемые маркерными нейротропными аутоантителами при проведении ЭЛИ-Нейро-Теста [7]

Аномальные пики сывороточной иммунореактивности	Отражаемые изменения
АТ к NF-200	типичны для дегенеративных изменений нервных волокон (аксонопатии) травматического или иного генеза
АТ к GFAP	типичны для реактивного астроцитарного глиоза; наблюдаются после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, общего наркоза, ишемии мозга, при алкоголизме
АТ к S100	типичны для изменений в серотонинергических структурах (эмоциональный статус), маркерный признак ВПЧ (молекулярная мимикрия)
АТ к основному белку миелина	типичны для антимиелиновых процессов; наблюдаются при травматических или ишемических повреждениях нервных пучков (например, при радикулитах), реже при демиелинизирующих заболеваниях
АТ к вольтажзависимому Ca-каналу	типичный признак бокового амиотрофического склероза, мозжечковой атаксии, синдрома Ламберта — Итона и других нарушений в нервно-мышечных синапсах
АТ к Н-холинорецептору (мозгоспецифическая изоформа)	возможный признак миастенических синдромов, когнитивных нарушений, затрагивающих механизмы обучения и памяти, в том числе при болезни Альцгеймера
АТ к глутаматным (NMDA) рецепторам	признак нарушения регуляции баланса процессов возбуждения и торможения в ЦНС, часто возникают на фоне ишемии головного мозга, могут сопровождаться судорожной симптоматикой и когнитивными нарушениями
АТ к ГАМК-рецепторам	
АТ к дофаминовым рецепторам	признак нарушений когнитивных функций, волевой и мотивационной сфер; типичны для шизофрении, реже предвещают паркинсонизм
АТ к серотониновым рецепторам	признак нарушений эмоционально-мотивационной сферы, например биполярного расстройства
АТ к опиатным $\mu$ -рецепторам	
АТ к $\beta$ -эндорфину	встречаются при биполярном расстройстве, анорексии, булимии и других нарушениях пищевого поведения, а также при употреблении любых наркотиков

Примечание. АТ в таблицах 1, 2 — антитела; ВПЧ — вирус папилломы человека.



Постановки реакций проб сыворотки крови каждого обследуемого с каждым из антигенов проводили на одном и том же 96-луночном планшете. На этом же планшете производились постановки реакций контрольной сыворотки с каждым из антигенов. Все постановки дублировали. Использовали стандартные процедуры твердофазного ИФА. Уровень оптической плотности реакции контрольной сыворотки с каждым из антигенов принимали за 100%, а интенсивность реакций сывороток крови пациентов с теми же антигенами рассчитывали по отношению к реакции контрольной сыворотки [7]. Затем рассчитывали среднюю индивидуальную иммунореактивность исследуемых образцов с каждым из антигенов в сравнении с реакцией контрольной сыворотки по формуле:

$$СИР = \left( \frac{R(ag1) \times 100}{R(k1)} - 100 + \frac{R(ag2) \times 100}{R(k2)} - 100 + \dots + \frac{R(agN) \times 100}{R(kN)} - 100 \right) : N,$$

где: СИР — средняя индивидуальная иммунореактивность сыворотки крови пациента по отношению ко всем используемым антигенам, выраженная в процентах от средней иммунореактивности контрольной сыворотки с теми же антигенами;

$R(ag1, 2...N)$  — реактивность сыворотки крови исследуемого пациента с антигенами 1, 2...N (в единицах оптической плотности);

$R(k1, k2...N)$  — реактивность контрольной сыворотки с антигенами 1, 2...N (в единицах оптической плотности).

Для построения профилей иммунореактивности рассчитывали отклонение (в процентах от индивидуальной СИР) сыворотки исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов по формулам:

$$R(nrm) ag1 = \left( \frac{OD(ag1) \times 100}{OD(k1)} \right) - 100 - СИР;$$

$$R(nrm) ag2 = \left( \frac{OD(ag2) \times 100}{OD(k2)} \right) - 100 - СИР;$$

$$R(nrm) agN = \left( \frac{OD(agN) \times 100}{OD(kN)} \right) - 100 - СИР,$$

где:  $R(nrm) ag1, ag2...agN$  — отклонение сыворотки крови исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов 1, 2...N (в процентах от индивидуального среднего нормализованного уровня реакции);

$OD(ag1, ag2...agN)$  — оптическая плотность реакции сыворотки крови индивидуального пациента с каждым из используемых антигенов 1, 2...N;

$OD(k1, k2...kN)$  — оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с каждым из используемых антигенов 1, 2...N.

При выполнении ЭЛИ-Нейро-Теста величина N составляла 12 (по числу антигенов тест-набора). Проводилась оценка амплитуды пиков сывороточной иммунореактивности. Избирательные сдвиги относительной иммунореактивности с теми или иными антигенами выше +10% или ниже -20% от индивидуального среднего уровня рассматривали как аномальные пики. Для расчетов использовали специализированную компьютерную программу, поставляемую вместе с наборами.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью методов непараметрической статистики (критерий U Уилкоксона — Манна — Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За счет снижения или, наоборот, аномального повышения болевого порога у большинства детей, страдающих аутизмом, нарушено восприятие боли [15, 16]. При анализе результатов ЭЛИ-Нейро-Теста выявлены характерные для детей-аутистов сдвиги профилей сывороточной реактивности, связанные с изменением содержания ауто-АТ к опиатым  $\mu$ -рецепторам и/или  $\beta$ -эндорфину (в 88,0% наблюдений) (табл. 2), что может являться еще одним аргументом в пользу представлений об изменениях эндогенной опиатной системы при аутизме. Интересно, что и у большинства (84,0%) матерей был обнаружен сдвиг этих профилей иммунореактивности. Эндогенная опиатная система обеспечивает эмоциональное позитивное подкрепление полового и пищевого поведения, а опиатные  $\mu$ -рецепторы наиболее обильно экспрессируются в тонком кишечнике и головном мозге [14]. Возможно, что с неадекватной реакцией эндогенной опиатной системы организма на пищевые экзорфины связаны нарушения пищевого поведения (булимия и анорексия). Неудивительно, что активация опиатных рецепторов ведет к увеличению потребления пищи, а оральное введение антагонистов опиатных  $\mu$ -рецепторов снижает чувство голода и тормозит потребление пищи.

Изменения в профилях иммунореактивности детей с аутизмом были обусловлены также ауто-АТ к серотониновым рецепторам ( $n = 16$ ), белкам аксонов или белкам миелиновых оболочек аксонов ( $n = 14$ ), белку S100 ( $n = 27$ ), к маркеру глиоза — белку GFAP ( $n = 13$ ). Такие же изменения регистрировались у матерей.

Выявленные в нашей работе изменения в эндогенной опиатной системе не только представляют академический интерес, но и могут рассматриваться как указание на дополнительные патогенетически обоснованные меры, направленные на коррекцию состояния у детей с аутизмом. Кроме того, характерные изменения ауто-АТ к компонентам опиатной

Таблица 2

### Аномалии профилей иммунореактивности у матерей и детей с аутизмом, выявленные при проведении ЭЛИ-Нейро-Теста

Аномальные пики сывороточной иммунореактивности	Частота встречаемости,			
	мамы (n = 50)		дети с аутизмом (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
АТ к NF-200	9	18,0	17	34,0
АТ к GFAP	14	28,0	13	26,0
АТ к S100	14	28,0	27	54,0
АТ к основному белку миелина	7	14,0	14	28,0
АТ к вольтажзависимому Са-каналу	6	12,0	8	16,0
АТ к Н-холинорецептору (мозгоспецифическая изоформа)	2	4,0	3	6,0
АТ к глутаматным (NMDA) рецепторам	12	24,0	2	4,0
АТ к ГАМК-рецепторам	8	16,0	7	14,0
АТ к дофаминовым рецепторам	18	36,0	5	10,0
АТ к опиатым $\mu$ -рецепторам или $\beta$ -эндорфину	42	84,0	44	88,0
АТ к серотониновым рецепторам	14	28,0	16	32,0

системы могут служить прогностическими маркерами повышенного риска рождения детей с аутизмом уже на этапах прегравидарной подготовки женщин.

Помимо изменений профилей иммунореактивности, ассоциированных с ауто-АТ к компонентам опитной системы, у матерей и их детей-аутистов выявлено сходство аномалий иммунореактивности, ассоциированных с ауто-АТ к NF-200, S100 и серотониновым рецепторам (см. табл. 2).

Естественные нейротропные антитела участвуют в функциональном сопряжении нервной и иммунной систем, а изменение их продукции может сопровождаться нарушением деятельности мозга [8]. У зрелой женщины небольшие изменения в сывороточном содержании нейротропных антител имеют в основном субклиническую выраженность и не сказываются заметно на объективном состоянии и самочувствии [12]. Однако трансплацентарное поступление таких антител к плоду может быть фактором риска возникновения патологии нервной системы у плода и новорожденного ввиду отсутствия сформированных механизмов компенсации и защиты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Результаты представленного исследования в очередной раз подтверждают феномен «материнского импринтинга»,

который играет одну из главенствующих ролей в формировании расстройств аутистического спектра еще во внутриутробном периоде. Избыток сывороточного содержания определяемых аутоантител у женщин сопровождается эмбриотоксическими эффектами и приводит к патологическому течению беременности. Патогенез нарушений гестации отчасти обуславливается участием естественных аутоантител в клиренсе организма беременной женщины и плода от продуктов катаболизма. Выявление аномалий иммунного статуса беременной женщины важно для оценки рисков развития соматических, эндокринных и неврологических изменений у ребенка в первые месяцы и годы жизни.

Обнаруженные в работе иммунологические изменения могут служить прогностическими маркерами существенного повышения риска осложнений беременности, способных привести к рождению детей, страдающих аутизмом. Простой и надежный метод диагностики этих изменений (ЭЛИ-НейроТест) может применяться для массовых обследований женщин, планирующих беременность и относящихся к группе риска (например, уже имеющих ребенка с аутизмом). Выявленные изменения обратимы [7] и подлежат коррекции до беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А. И. Лицо рака. М.: Медицина, 1994. 240 с. [Ageev A. I. Litsa raka. M.: Meditsina, 1994. 240 s. (in Russian)]
2. Алимов А. В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2003. № 4. С. 115. [Alimov A. V. Kharakteristika adaptivnykh reaksii u novorozhdennykh s toksiko-septicheskimy sostoyaniyami, perenesshimi perinatal'nuyu gipoksiyu. *Pediatrics*. 2003; 4: 115. (in Russian)]
3. Аутизм в России и в мире. URL: <http://ria.ru/spravka/20120402/615322608.html> (дата обращения — 15.03.2017).
4. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., ред. Проблемы подросткового возраста (избр. главы) М.: РАМН, Союз педиатров России, Центр информации и обучения, 2003. 480 с. [Baranov A. A., Shcheplyagina L. A., red. *Problemy podrostkovogo vozrasta (izbrannye glavy)*. M.: RAMN, Soyuz pediatrov Rossii, Tsentr informatsii i obucheniya. 2003. 480 s. (in Russian)]
5. Оловников А. М. Роль парагенома в развитии организмов // Онтогенез. 2007. № 38 (2). С. 136–158. [Olovnikov A. M. Rol' paragenoma v razvitiy organizmov. *Ontogenez*. 2007; 38(2): 136–58. (in Russian)]
6. Поletaev А. В. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела // Вестн. МЕДСИ. 2010. № 8. С. 38–44. [Poletaev A. V. Immunologiya beremennosti i embriotropnye autoantitela. *Vestnik MEDSI*. 2010; 8: 38–44. (in Russian)]
7. Поletaev А. В., Иванова Л. Г. Молекулярная диспансеризация. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Введение в теорию и методические рекомендации для врачей. 7-е изд. М., 2013. 82 с. [Poletaev A. V., Ivanova L. G. *Molekulyarnaya dispanserizatsiya. Novye podkhody k rannemu vyavleniyu patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka. Vvedenie v teoriyu i metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei*. 7-e izd. M., 2013. 82 s. (in Russian)]
8. Поletaev А. В., Морозов С. Г., Ковалев И. Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина, 2002. 168 с. [Poletaev A. V., Morozov S. G., Kovalev I. E. *Regulyatornaya metasistema (immunoneiroendokrinnaya regulyatsiya gomeostaza)*. M.: Meditsina, 2002. 168 s. (in Russian)]
9. Поletaev А. В., Поletaeva А. А., Пухаленко А. И., Замалева Р. С. и др. Адаптивные иммунные реакции матери и формирование

- расстройств аутистического спектра у ребенка // Вестн. СПбГУ. Сер. 11: Медицина. 2015. № 4. С. 99–113. [Poletaev A. V., Poletaeva A. A., Pukhalenko A. I., Zamaleeva R. S., Cherepanova N. A., Frizin D. V. *Adaptivnye immunnye reaksii materi i formirovaniye rasstroystv autisticheskogo spektra u rebenka*. *Vestnik SPbGU. Seriya 11. Meditsina*. 2015; 4: 99–113. (in Russian)]
10. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. 320 с. [Starodubov V. I., Sukhanova L. P. *Reproduktivnyye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii*. M.: Menedzher zdravookhraneniya, 2012. 320 s. (in Russian)]
11. Autism spectrum disorder. URL: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> (дата обращения — 15.03.2017).
12. Cohen I. R. The Immunological gomonculus speaks in microarray // 1<sup>st</sup> Moscow International Conference. *Natural autoimmunity in physiology and pathology abstracts*. 2005. С. 13.
13. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. 980 p.
14. Duraffourd C., De Vadder F., Goncalves D., Delaere F. et al.  $\mu$ -Opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake // *Cell*. 2012. Vol. 150. N 2. P. 377–388.
15. Messmer R. L., Nader R., Craig K. D. Brief report: judging pain intensity in children with autism undergoing venepuncture: the influence of facial activity // *J. Autism Dev. Disord*. 2008. Vol. 38. N 7. P. 1391–1394.
16. Moore D. J. Acute pain experience in individuals with autism spectrum disorders: a review // *Autism*. 2015. Vol. 19. N 4. P. 387–399.
17. Myers S. M., Johnson C. P. Management of children with autism spectrum disorders // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120. N 5. P. 1162–1182.
18. Prevalence of autism spectrum disorders — autism and developmental disabilities monitoring network, 14 sites, United States, 2008 // *Surveill. Summ*. 2012. Vol. 61 (SS03). P. 1–19.
19. Rossignol D. A., Frye R. E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures // *Mol. Psychiatry*. 2012. Vol. 17. N 4. P. 389–401.
20. Treating autism publications. *Medical comorbidities in autism spectrum disorders*. URL: <http://www.autismtreatment.org.uk> (дата обращения — 15.03.2017). 

Библиографическая ссылка:

Цахилова С. Г., Хмельницкая А. В., Гулин И. Е., Мальсагова А. А., Бегизова А. М. Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 30–33.

Citation format for this article:

Tsakhilova S. G., Khmel'nitskaya A. V., Gul'in I. Ye., Malsagova A. A., Begizova A. M. Effects of Maternal Autoantibodies on Development of the Fetal Nervous System. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 30–33.



# Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы

Е. Б. Павлинова<sup>1</sup>, Г. А. Сахипова<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> Нижневартовская городская детская поликлиника № 5

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет

**Цель обзора:** оценить состояние органов дыхания у детей, перенесших бронхолегочную дисплазию, для совершенствования подходов к диагностике, лечению и профилактике заболевания.

**Основные положения.** Улучшение выхаживания недоношенных детей, внедрение современных перинатальных технологий, использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привели к росту частоты бронхолегочной дисплазии. Основными причинами заболевания являются незрелость легочной ткани, дефицит сурфактанта, воздействие кислорода в высоких концентрациях во время проведения искусственной вентиляции легких.

**Заключение.** Анализ результатов опубликованных научных исследований, посвященных изучению бронхолегочной дисплазии у новорожденных, свидетельствует о высокой актуальности проблемы в настоящее время и о необходимости проведения ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у детей.

**Ключевые слова:** экстремально низкая масса тела, недоношенность, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия.



## Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Babies, an Urgent Issue

E. B. Pavlina<sup>1</sup>, G. A. Sakhipova<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Nizhnevartovsk City Pediatric Outpatient Clinic No. 5

<sup>3</sup> Surgut State University

**Objective of the Review:** To evaluate the respiratory systems of babies who have had bronchopulmonary dysplasia, in order to improve approaches to the diagnosis, treatment, and prevention of this disorder.

**Key Points:** Improvements in special care for preterm babies and the use of modern perinatal techniques and intensive therapy in the treatment of premature newborns have increased the frequency of bronchopulmonary dysplasia. The main causes of this disorder are lung immaturity, surfactant deficiency, and the effects of high concentrations of oxygen administered during mechanical ventilation.

**Conclusion:** Analysis of published scientific studies of bronchopulmonary dysplasia in newborns shows that this disorder has become a major problem and demonstrates the need for early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in babies.

**Keywords:** extremely low birth weight, premature births, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) впервые была описана в 1967 г. доктором W. L. Northway, который представил ее как заболевание, развивающееся у глубоко недоношенных детей, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение 24 часов и более, с использованием газовых смесей с 80–100%-й концентрацией кислорода [23]. Внедрение современных перинатальных технологий, широкое применение методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных, детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), привели к существенному повышению выживаемости среди данной категории детей. Начинаясь в периоде новорожденности, БЛД определяет качество жизни детей раннего возраста, клинко-функциональное состояние органов дыхания, что свидетельствует о высокой актуальности проблемы в настоящее время и о необходимости проведения ранней диагностики БЛД у детей.

БЛД — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте

28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом (БОС) и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [2, 13, 14].

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ

Основными факторами, способствующими развитию БЛД, являются незрелость легочной ткани, дефицит сурфактанта, воздействие кислорода в высоких концентрациях во время ИВЛ, отек легких, синдром аспирации, шунт слева направо при открытом аортальном протоке.

Высокие концентрации кислорода оказывают повреждающее действие как на структурное, так и на функциональное состояние клеток легких. Агрессивным повреждающим эффектом обладают молекулы активных радикалов кислорода и перекисных соединений, разрушающие сурфактант. Повреждение связано не только с воздействием активных радикалов кислорода, но и со снижением антиоксидантной активности, выраженным ослаблением защитных функций у глубоко недоношенных детей. Большую роль в формировании БЛД играет баротравма легких.

Повреждающее действие аппаратной вентиляции, дефицит сурфактанта, снижение растяжимости альвеол требуют

Павлинова Елена Борисовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: 123elena@mail.ru

Сахипова Гульнара Адыевна — врач-пульмонолог БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская ГДП № 5»; аспирант БУ ВО ХМАО — Югры СурГУ. 628615, Ханты-Мансийский автономный округ, г. Нижневартовск, ул. Дзержинского, д. 8а. E-mail: ms.sakhipova@mail.ru



создания повышенного давления в дыхательных путях для обеспечения их вентиляции. ИВЛ у недоношенных детей приводит к развитию интерстициальной эмфиземы, разрыву терминальных отделов бронхиол. Предрасполагающими факторами являются бактериальная пневмония, врожденный порок сердца, внутриутробная инфекция, отек легких, внутриутробная гипоксия плода. Наибольшее значение придается незрелости легких и ИВЛ с жесткими параметрами.

Сочетанное действие высокой концентрации кислорода и положительного давления на выдохе, а также баротравма при длительной механической вентиляции играют основную роль в развитии болезни.

При появлении аппаратов ИВЛ, контролируемых по давлению, с началом применения сурфактанта, терапии функционирующего артериального протока, ограничения нагрузки жидкостью, осторожного использования высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси, а также с усовершенствованием методов парентерального и энтерального питания повысилась выживаемость недоношенных детей с тяжелыми формами РДС, с ЭНМТ и произошли изменения в течении БЛД [6, 11, 12].

В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания, широким внедрением заместительной терапии сурфактантом увеличилась выживаемость глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС [9, 12, 14]. В основе такой БЛД определяются уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, нарушение роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, при этом фиброз выражен минимально. Степень дыхательных расстройств и тяжесть РДС у этих детей меньше, либо они не имеют РДС. Это послужило основанием для выделения новой формы БЛД. У детей с новой формой БЛД отмечается положительный ответ на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улучшении респираторной функции, характерны минимальные рентгенологические изменения легких [2, 14].

Ухудшение состояния больных с новой формой БЛД часто связано с присоединением вторичной инфекции, функционированием открытого артериального протока или возникновением апноэ. Начало развития БЛД обычно можно предположить к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния, часто связанного с введением сурфактанта.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

В отличие от детей с классической БЛД, которым с рождения требуется многодневная ИВЛ с высоким содержанием кислорода, пациенты с новой формой БЛД в первые дни или недели жизни нередко имеют минимальную потребность в кислородной поддержке [2, 12, 14]. Только после нескольких дней или недель у этих детей начинается прогрессирующее ухудшение функции легких, которое характеризуется увеличением потребности в кислороде и нарастанием признаков текущей дыхательной недостаточности. Таким образом, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее, отсроченное развитие кислородозависимости.

Начальные проявления заболевания тесно связаны с клинической картиной РДС. При неосложненном РДС на

3–4-е сутки жизни обычно наступает улучшение. Первым признаком возможного формирования БЛД является затяжное течение РДС [12, 14].

Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей: грудная клетка эмфизематозно вздута; характерны тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с западением межреберных промежутков и втяжением грудины, симптом «качелей» (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), затрудненный удлинённый выдох. Для аускультативной картины БЛД типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление свистящих, мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности.

К проявлениям БОС у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислородом, клинически сопровождающиеся свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, уменьшением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей.

При легком течении отмечают невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 недель, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых случаях на фоне ИВЛ сохраняются гипоксемия, гиперкапния, «снять» ребенка с ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев. Реинтубация являются фактором риска тяжелого течения заболевания. Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением БОС.

Для детей с БЛД типичны синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема), приступы апноэ с брадикардией, приобретенные инфекционные процессы в легких (пневмонии, бронхиты). Тяжесть состояния детей с БЛД усугубляется сопутствующими неврологическими нарушениями (внутрижелудочковые и перивентрикулярные кровоизлияния, лейкомаляция и др.), ретинопатией недоношенных [6, 14].

Рентгенография органов грудной полости остается основным методом обследования детей в отделениях интенсивной терапии как наиболее доступный и достаточно информативный метод лучевой диагностики для определения стадии и тяжести течения БЛД. Рентгенологическая картина отражает специфические изменения, характерные прежде всего для незрелости легочной ткани: нарушение процессов альвеоляризации и васкуляризации. Изменения на рентгенограмме развиваются через 4–17 дней, проявляются зонами перилимфатических уплотнений, расположенными радиально, и диффузной нежной сетчатостью («незрелые легкие»). Радиальные перилимфатические зоны уплотнения связаны с увеличением жидкости в легких, а нежная сетчатость — с утолщением альвеолярного интерстиция. Через несколько недель картина может нормализоваться или приблизиться к норме. Но возможно наличие диффузного уплотнения легочной ткани слабой интенсивности по типу «матового стекла», а в некоторых случаях развиваются фиброзные изменения, характерные для тяжелой формы БЛД [17].

Особенности течения новой формы БЛД в некоторых случаях обуславливают гиподиагностику заболевания, что приводит к несвоевременному проведению его лечения и профилактики осложнений.



## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

БЛД трудно поддается лечению, поэтому особое внимание должно быть направлено на профилактику. Первичными звеньями ее являются профилактика невынашивания, уменьшение продолжительности ИВЛ и снижение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси у недоношенных, находящихся на ИВЛ. Ручная вентиляция легких при рождении даже после нескольких глубоких вдохов приводит к серьезному повреждению легкого, вызывает развитие нейтрофильной инфильтрации, снижает эффект дальнейшей сурфактантной терапии и предрасполагает к последующей волюмотравме при ИВЛ. Селективное введение сурфактанта и раннее создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) могут быть более эффективной тактикой, чем рутинное профилактическое введение сурфактанта, у детей с риском развития БЛД [8–10, 15, 21, 25, 26].

ИВЛ можно избежать при использовании техники INSURE (интубация — сурфактант — экстубация) с переводом на CPAP. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что применение данной техники снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [19, 24, 26]. Более доношенным новорожденным часто может быть выполнена экстубация с переводом на CPAP или на назальную вентиляцию с перемежающимся положительным давлением (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation — NIPPV) сразу после введения сурфактанта.

Сравнительный анализ применения двух режимов назальной ИВЛ: с перемежающимся принудительным (NIPPV) и постоянным положительным давлением (Nasal Continuous Positive Airway Pressure — NCPAP) — у недоношенных детей после экстубации, включавший 8 исследований, в которых проводилось сравнение характера экстубации при NIPPV и NCPAP у 1316 новорожденных, продемонстрировал статистически и клинически значимое снижение риска неудачной экстубации и частоты реинтубации. Вместе с тем не было выявлено статистически значимого снижения смертности и частоты формирования БЛД на фоне применения NIPPV.

Обеспечение синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной тактикой предотвращения летальных исходов и БЛД у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ. Продолжительность ИВЛ следует минимизировать, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие. Следует избегать гипокпапии, так как она связана с повышенным риском БЛД и перивентрикулярной лейкомаляции [8, 10, 11].

Терапия кофеином должна быть частью стандартного ухода за глубоко недоношенными детьми. В исследовании CAP (Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity) изучались долгосрочные эффекты терапии кофеином у новорожденных. Проведена рандомизация 2006 детей с массой тела при рождении менее 1250 г для терапии кофеином или плацебо в первые 10 дней жизни и дальше — до момента принятия решения об отсутствии необходимости в терапии. Применение кофеина приводило к более быстрой экстубации, чем использование плацебо (29,1 и 30,0 недели постконцептуального гестационного возраста соответственно), сокращению срока кислородозависимости (33,6 и 35,1 недели постконцептуального гестационного возраста). При терапии кофеином значительно сокращалась частота БЛД (36,3% vs 46,9%). Кроме того, раннее (в первые 10 дней жизни) назначение кофеина способствовало значительному снижению частоты открытых

артериальных протоков, нуждавшихся в медикаментозном или хирургическом лечении, а также уменьшению числа детей с неблагоприятным неврологическим исходом к 18–21-му месяцу жизни. Полагают, что терапию кофеином следует считать частью стандартного лечения глубоко недоношенных детей с РДС, так как она способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [3, 8, 13, 15, 22].

В патогенезе БЛД большое значение имеет персистирующее воспаление дыхательных путей, поэтому основными средствами патогенетической терапии заболевания являются глюкокортикостероиды, из которых наиболее широкое применение получил дексаметазон. Назначение системных стероидов у данных пациентов условно подразделяют на раннее (до 7 дней жизни) и позднее (после 7 суток жизни). Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком  $FiO_2$  и длительность вентиляции, частоту БЛД. Чем выше риск БЛД, тем больше вероятность того, что польза от применения кортикостероидов будет превышать риски. Показания к назначению дексаметазона:

- длительная зависимость от ИВЛ (более 7 суток);
- неудачные попытки экстубации;
- $FiO_2 > 35\text{--}50\%$ ;
- необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ;
- среднее давление в дыхательных путях более 7–10 см вод. ст.;
- рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани.

Учитывая полученные данные о соотношении пользы и вреда от терапии кортикостероидами и ограниченную на настоящий момент доказательную базу, представляется разумным сохранить позднее (после 7 суток жизни) начало данной терапии у тех новорожденных, у которых существуют трудности с прекращением ИВЛ, максимально снизив дозы препаратов и продолжительность их применения [3, 8, 13, 15].

Использование ингаляционных кортикостероидов у детей с формирующейся или сформированной БЛД позволяет уменьшить частоту развития заболевания, снизить частоту симптомов или улучшить исходы. Получены доказательства того, что длительное применение будесонида в виде суспензии в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии у детей с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, способствует снижению выраженности симптомов дыхательной недостаточности, степени тяжести заболевания, а также уровней ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [8, 13, 15, 18].

Ингаляционные бронхолитики включают  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид) или их комбинацию. В отличие от здоровых детей, у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы. С этим связывают положительный эффект бронходилататоров при данном заболевании. Результаты исследований указывают на то, что ингаляционные бронходилататоры проявляют положительный эффект в случае их применения у детей с симптомами бронхиальной обструкции. Отечественное исследование эффективности ингаляционных бронхолитиков у новорожденных с БЛД показало положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер)

сальбутамола и комбинированного препарата фенотерол + ипратропия бромид [8, 13, 15].

Парентеральное питание (питание с дотацией нутриентов) и раннее начало энтерального питания важны для детей с ОНМТ и ЭНМТ. При проведении парентерального питания следует использовать адаптированные аминокислоты, вместе с жировой эмульсией целесообразно введение комбинированных поливитаминных препаратов. При необходимости искусственного вскармливания недоношенных детей с БЛД надо использовать только специализированные смеси для недоношенных (характеризующиеся повышенным содержанием белка и обеспечивающие высокую калорийность при малом объеме) [3, 5, 7, 20].

### ПРОГНОЗ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Течение и прогноз БЛД зависят от распространенности и тяжести поражения легкого. При типичных вариантах БЛД протекает тяжело, с частыми осложнениями и обострениями; характерны пневмонии, БОС. У детей с БЛД отмечается склонность к частым респираторным заболеваниям.

Нормализация клинических, функциональных показателей легких происходит лишь к 7–10-му году жизни. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Резидуальные рентгенологические изменения,

повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей сохраняются длительно, что определяет возможность развития БОС (обострений заболевания). БЛД может приводить или способствовать развитию рецидивирующего обструктивного бронхита, бронхиолита, пневмоний, ателектазов, бронхиальной астмы [1, 2, 6, 7, 15].

Амбулаторное наблюдение — один из важных этапов ведения пациентов с БЛД. До трехлетнего возраста показано динамическое амбулаторное наблюдение педиатром, пульмонологом в поликлинических условиях не реже 2–3 раз в год. Дети старше 3 лет с БЛД в анамнезе наблюдаются пульмонологом в случае формирования хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводятся обязательный контроль массо-ростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии, вакцинация в соответствии с Национальным календарем [4, 6, 7, 15, 16].


### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это тяжелое заболевание новорожденных и детей раннего возраста, требующее хорошего знания патогенеза заболевания и современных подходов к его диагностике, лечению и профилактике. Наличие трудностей в ведении данной категории больных делает исследования по проблеме БЛД чрезвычайно актуальными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е. В., Богданова А. В., Овсянников Д. Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // *Вопр. диагностики в педиатрии*. 2013. Т. 5. № 1. С. 5–11. [Boitsova E. V., Bogdanova A. V., Ovsyannikov D. Yu. *Posledstviya bronkholegocnoi displazii dlya respiratornogo zdorov'ya detei, podrostkov i molodykh vzroslykh*. *Vopr. diagnostiki v pediatrii*. 2013; 5(1): 5–11. (in Russian)]
2. Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю., Беляшова М. А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // *Педиатрия*. 2016. Т. 95. Вып. 1. С. 72–79. [Boitsova E. V., Ovsyannikov D. Yu., Belyashova M. A. *Struktura interstitsial'nykh zabolevaniy legkikh u detei pervykh dvukh let zhizni*. *Pediatriya*. 2016; 95(1): 72–9. (in Russian)]
3. Давыдова И. В., Намазова-Баранова Л. С., Яцык Г. В. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // *Педиатр. фармакология*. 2014. Т. 11. Вып. 2. С. 34–40. [Davydova I. V., Namazova-Baranova L. S., Yatsyk G. V. *Profilakticheskie strategii na etapakh formirovaniya i techeniya bronkholegocnoi displazii*. *Pediatr. farmakologiya*. 2014; 11(2): 34–40. (in Russian)]
4. Ильина С. В., Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Вакцинация для всех: непростые ответы на непростые вопросы: Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2016. 204 с. [Il'ina S. V., Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. *Vaksinatsiya dlya vseh: neprostyle otvety na neprostyle voprosy: Rukovodstvo dlya vrachei*. М.: *Pediatr*™; 2016. 204 s. (in Russian)]
5. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М., 2010. 86 с. [Natsional'naya programma optimizatsii vskarmivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii. М.; 2010. 86 s. (in Russian)]
6. Овсянников Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2010. 48 с. [Ovsyannikov D. Yu. *Bronkholegocnaya displaziya u detei pervykh trekh let zhizni: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk*. М.; 2010. 48 s. (in Russian)]
7. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л. Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. 152 с. [Ovsyannikov D. Yu.; Kuz'menko L. G., red. *Sistema okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam, stradayushchim bronkholegocnoi displaziei: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei*. М.: *MDV*; 2010. 152 s. (in Russian)]

8. Овсянников Д. Ю., Бобибок А. М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии // *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2016. Т. 9. Вып. 2. С. 29–35. [Ovsyannikov D. Yu., Bolibok A. M., Daniel-Abu M. *Sovremennye podkhody k profilaktike i lecheniyu bronkholegocnoi displazii*. *Vestn. sovrem. klin. meditsiny*. 2016; 9(2): 29–35. (in Russian)]
9. Павлинова Е. Б., Веркашинская О. А., Кривцова Л. А. Профилактика бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // *Вестн. Уральской гос. мед. академии*. 2012. С. 115. [Pavlinova E. B., Verkashinskaya O. A., Krivtsova L. A. *Profilaktika bronkholegocnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh*. *Vestn. Ural'skoi gos. med. akademii*. 2012: 115. (in Russian)]
10. Павлинова Е. Б., Веркашинская О. А., Кривцова Л. А. Влияние ранней профилактики на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // *Вопр. практ. педиатрии*. 2012. № 5. С. 1–11. [Pavlinova E. B., Verkashinskaya O. A., Krivtsova L. A. *Vliyaniye rannei profilaktiki na formirovaniye i techeniye bronkholegocnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh*. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2012; 5: 1–11. (in Russian)]
11. Павлинова Е. Б., Веркашинская О. А., Кривцова Л. А. Значение применения сурфактанта при формировании БЛД у недоношенных новорожденных // *Актуальные проблемы педиатрии: сб. материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием*. М., 2012. С. 550. [Pavlinova E. B., Verkashinskaya O. A., Krivtsova L. A. *Znachenie primeneniya surfaktanta pri formirovaniy BLD u nedonoshennykh novorozhdennykh*. *Aktual'nye problemy pediatrii: sb. materialov XVI Kongressa pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem*. М.; 2012: 550. (in Russian)]
12. Павлинова Е. Б., Генне Н. А. Прогнозирование исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных // *Сб. трудов XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания*. М., 2012. С. 113. [Pavlinova E. B., Genne N. A. *Prognozirovaniye iskhodov respiratornogo distress-sindroma u nedonoshennykh novorozhdennykh*. *Sb. trudov XXII Natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dykhaniya*. М.; 2012: 113. (in Russian)]
13. Павлинова Е. Б., Кривцова Л. А., Сафонова Т. И., Брейль А. П. и др. Анализ клинической и фармакоэкономической эффективности комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // *Сиб. мед. обозрение*. 2012. № 1. С. 41–46. [Pavlinova E. B., Krivtsova L. A., Safonova T. I., Breil' A. P. i dr. *Analiz klinicheskoi i farmakoekonomicheskoi effektivnosti kompleksnoi medikamentoznoi profilaktiki bronkholegocnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh*. // *Sib. med. obozreniye*. 2012. № 1. С. 41–46. (in Russian)]

- profilaktiki bronkholegochnoi displazii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Sib. med. obozrenie*. 2012; 1: 41–6. (in Russian)]
14. Панченко А. С., Гаймоленко И. Н., Тихоненко О. А., Игнат'ева А. В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология легочной ткани // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2013. Т. 117. № 2. С. 61–64. [Panchenko A. S., Gaimolenko I. N., Tikhonenko O. A., Ignat'eva A. V. Bronkholegochnaya displaziya: prichiny formirovaniya i morfologiya legochnoi tkani. *Sib. med. zhurn. (Irkutsk)*. 2013; 117(2): 61–4. (in Russian)]
  15. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Davydova I. V., red. *Sovremennye podkhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu bronkholegochnoi displazii*. М.: Peditr"; 2013. 176 s. (in Russian)]
  16. Таточенко В. К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатр. фармакология*. 2013. Т. 10. № 4. Р. 30–36. [Tatochenko V. K. Vaksinatziya nedonoshennykh i malovesnykh detei. *Pediatr. farmakologiya*. 2013; 10(4): 30–6. (in Russian)]
  17. Цыгина Е. Н., Давыдова И. В., Кустова О. В., Малахова Т. Д. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей // *Мед. визуализация*. 2008. № 2. С. 116–121. [Tsygina E. N., Davydova I. V., Kustova O. V., Malakhova T. D. Radiologicheskie issledovaniya pri bronkholegochnoi displazii u detei. *Med. vizualizatsiya*. 2008; 2: 116–121. (in Russian)]
  18. Bassler D., Plavka R., Shinwell E. S., Hallman M. et al.; NEUROSIS Trial Group. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. N 16. P. 1497–1506.
  19. Finer N. N., Carlo W. A., Walsh M. C., Rich W. et al.; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. N 21. P. 1970–1979.
  20. Fizez T., Kerklaan D., Mesotten D., Verbruggen S. et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. N 12. P. 1111–1122.
  21. Halliday H. L., Ehrenkranz R. A., Doyle L. W. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD001146.
  22. Henderson-Smart D. J., Davis P. G. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD000139.
  23. Northway W. H. Jr., Rosan R. C., Porter D. Y. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // *N. Engl. J. Med.* 1967. Vol. 276. N 7. P. 357–368.
  24. Roberts C. T., Owen L. S., Manley B. J., Frøisland D. H. et al.; HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. N 12. P. 1142–1151.
  25. Rojas-Reyes M. X., Morley C. J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. CD000510.
  26. Sandri F., Plavka R., Ancora G., Simeoni U. et al.; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125. N 6. P. e1402–1409. 

## Библиографическая ссылка:

Павлинова Е. Б., Сахипова Г. А. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы // *Доктор.Ру*. 2017. № 4 (133). С. 34–38.

## Citation format for this article:

Pavlinova E. B., Sakhipova G. A. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Babies, an Urgent Issue. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 34–38.



# Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии

Т. В. Заболотских<sup>1</sup>, А. С. Киреева<sup>2</sup>, С. В. Медведева<sup>1</sup>, Э. К. Герценбергер<sup>2</sup>, А. В. Лир<sup>2</sup>, Е. В. Низовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Благовещенск

<sup>2</sup> Амурская областная детская клиническая больница, г. Благовещенск

**Цель работы:** рассмотрение клинических проявлений, особенностей диагностики и лечения инфантильной формы гипофосфатазии.

**Основные положения.** Представлены истории болезни двух детей, наблюдавшихся в Амурской областной детской клинической больнице. В первом случае патогенетическая терапия у ребенка не применялась ввиду ее отсутствия на тот момент времени, во втором — пациенту было назначено лечение препаратом рекомбинантной человеческой щелочной фосфатазы — асфотазой альфа.

Ребенок, не получавший патогенетической терапии, умер в возрасте 1 года 4 месяцев от прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Продолжительность применения асфотазы альфа у второго ребенка на период написания статьи составила 1 год 9 месяцев. Хронологический возраст ребенка — 2,1 года, масса тела — 8350 г, рост — 76 см, у пациента появилась опора на ноги. Сохраняется задержка речевого развития — ребенок говорит только отдельные слова.

**Заключение.** До появления ферментозаместительной терапии дети с гипофосфатазией получали малоэффективную симптоматическую терапию, что приводило к их инвалидизации, летальному исходу. В настоящее время своевременное назначение ферментозаместительной терапии позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, диагностика, лечение, асфотаза альфа, дети первого года жизни.



## Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia

T. V. Zabolotskikh<sup>1</sup>, A. S. Kireeva<sup>2</sup>, S. V. Medvedeva<sup>1</sup>, E. K. Gertsenberger<sup>2</sup>, A. V. Lir<sup>2</sup>, E. V. Nizovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amur State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Blagoveshchensk

<sup>2</sup> Amur Regional Children's Clinical Hospital, Blagoveshchensk

**Objective of the Paper:** To describe the clinical manifestations and particular features of the diagnosis and treatment of infantile hypophosphatasia (HPP).

**Key Points:** The paper describes two cases of babies observed and treated at the Amur Regional Children's Clinical Hospital. The first baby did not receive pathogenesis-based therapy because it did not exist at the time. The second baby received treatment with recombinant human alkaline phosphatase (asfotase alfa).

The baby who did not receive pathogenesis-based therapy died of progressive respiratory and cardiovascular insufficiency at the age of 1 year and 4 months. At the time of writing, the second patient had been receiving asfotase alfa for 1 year and 9 months. The patient's chronological age was 2.1 years. Her body weight was 8,350 g and her height was 76 cm. She started to bear weight on her legs. She had still speech difficulties and was able to pronounce only single words.

**Conclusion:** Before the advent of enzyme replacement therapy, children with HPP received symptomatic therapy, which was of little help. The outcome was disability or death. Today, timely administration of enzyme replacement therapy makes it possible to save patients' lives and improve their quality of life.

**Keywords:** hypophosphatasia, diagnosis, treatment, asfotase alfa, babies during the first year of life.

Гипофосфатазия представляет собой прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ), который возникает из-за мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ [4, 6]. Низкая активность ЩФ в сыворотке крови ведет к развитию гипоминерализации, обширных нарушений со стороны костей скелета и других полиорганных осложнений. Заболевание может возникнуть как у плода, так и у взрослого человека и иметь различную степень тяжести [2]. Первое описание случая гипофосфатазии сделал Дж. Рэтбан в 1948 г. [3]. На сегодняшний день Дж. Рэтбаном описано 128 мутаций в гене, расположенном в коротком плече хромосомы 1 (1р34-36.1).

Гипофосфатазия отличается широким диапазоном клинических проявлений, а раннее возникновение симптомов связывают с высокой степенью тяжести заболевания. При установлении формы гипофосфатазии учитывают возрастной период, в котором обнаружили первые признаки болезни: различают перинатальную (симптомы развиваются внутриутробно или при рождении), младенческую (младше 6 месяцев), детскую (от 6 месяцев до 18 лет) и взрослую (старше 18 лет) формы заболевания [5]. Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой изменения наблюдаются только со стороны зубов [7].

До недавнего времени эффективного лечения заболевания не существовало. В наши дни создана рекомбинантная

Герценбергер Эдуард Карлович — врач отделения кардиологии и детей раннего возраста ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: lir@aodkb.ru

Заболотских Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. E-mail: tanzab60@mail.ru

Киреева Алла Сергеевна — заведующая нефрологическим отделением ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: kireevaas@mail.ru

Лир Анжелика Владимировна — врач отделения кардиологии и детей раннего возраста ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: lir.blaga@mail.ru

Медведева Светлана Викторовна — к. м. н., декан факультета последипломного образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95. E-mail: fpkamturgma@list.ru

Низовская Елена Владимировна — нефролог отделения нефрологии ГАУЗ АО «АОДКБ». 675000, Амурская обл., г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д. 108. E-mail: nizovskaya\_e\_v@mail.ru



человеческая ЩФ — асфотаза альфа<sup>1</sup> (Стрензик, производитель: Alexion Pharmaceuticals, Inc., США). Опыт ее использования в терапии пока небольшой [1].

**Цель работы:** рассмотрение клинических проявлений, особенностей диагностики и лечения инфантильной формы гипофосфатазии.

В статье представлены истории болезни двух детей, наблюдавшихся в Амурской областной детской клинической больнице (АОДКБ): первому ребенку патогенетическая терапия не проводилась, второму ребенку было назначено лечение асфотазой альфа.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

*Ребенок К.*, впервые поступил в стационар в возрасте 6 месяцев в связи со снижением аппетита, плохой прибавкой в весе, выбуханием большого родничка и задержкой психического развития.

**Анамнез жизни и заболевания.** Ребенок от второй беременности (1-я беременность закончилась выкидышем на сроке 14–16 недель), протекавшей на фоне гестоза легкой степени, миопии высокой степени, умеренного многоводия, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. Роды первые в 39 недель путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении — 3840 г, рост — 55 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Выписан из роддома домой на 7-е сутки. Амбулаторно наблюдался по поводу перинатальной патологии ЦНС, гипертензионно-гидроцефального синдрома. На грудном вскармливании находился до 2 месяцев, затем из-за обильных срыгиваний, отказа от груди переведен на искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью.

С 4 месяцев у ребенка усилились клинические проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома: выбухание, напряжение и увеличение размеров большого родничка до 6 × 6 см; расхождение швов черепа до 0,5 см; выраженный венозный рисунок на голове, груди, животе; симптом Грефе 2–3-й степени (рис. 1); рахитические деформации скелета. При этом изменений на нейросонограмме, КТ головного мозга выявлено не было.

После проведенного обследования установлен диагноз: Цитомегаловирусная инфекция с преимущественным

поражением ЦНС, субкомпенсированная гидроцефалия, задержка моторного развития, синдром двигательных нарушений. Врожденная аномалия развития почек — дольчатая структура почек; вторичный пиелонефрит в стадии ремиссии, почечная недостаточность 0-й степени. Рахит II степени, подострого течения, период разгара.

Наблюдался неврологом и нейрохирургом.

В дальнейшем в связи с нарастанием гидроцефалии (по данным КТ головного мозга — внутренняя и наружная гидроцефалия) в возрасте 8 месяцев ребенку проведено хирургическое лечение — вентрикулоперитонеальное шунтирование справа. Получал лечебные дозы витамина D, препараты кальция. На этом фоне отмечались нарастание рахитических костных деформаций, прогрессирование остеопороза, отсутствие прибавки массы тела. При неоднократном исследовании патологических изменений уровней кальция, фосфора в крови и их экскреции с мочой не обнаруживалось, но при этом выявлялось стойкое снижение уровня ЩФ до 11–13–23 ЕД/л (норма — 54–650 ЕД/л).

В возрасте 10 месяцев ребенок поступил в АОДКБ в тяжелом состоянии. Анорексия. Пониженного питания: масса тела — 4600 г, рост — 57 см (прибавка в весе за 10 месяцев составила около 800 г, а в росте — 2 см). Кожа бледная, тургор тканей резко снижен. Голова гидроцефальной формы, окружность головы — 42 см, окружность груди — 33 см, венозный рисунок на голове усилен, выбухание большого родничка, размеры родничка до 6 × 6 см. Зубов нет. Голову не держит, не сидит, опора на стопы отсутствует. Выраженная деформация грудной клетки («куриная грудь»), рахитические «четки», варусная деформация нижних конечностей. Диффузная мышечная гипотония. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, частота дыхания — 38/мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС — 140/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 0,5 см.

При обследовании выявлены гипохромная анемия легкой степени, гипопротейнемия, уменьшение показателя сывороточного железа, значительное снижение уровня ЩФ. В анализах мочи изменений суточной экскреции фосфора и кальция не обнаружено. В сыворотке крови высокоавидные IgG-антитела к цитомегаловирусу. По данным нейросонографии, ликворопроводящие пути не расширены. На рентгенограмме нижних конечностей — варусная деформация нижних конечностей, остеопороз.

Осмотрен неврологом, диагностировавшим врожденную окклюзионную гидроцефалию (состояние после операции вентрикулоперитонеального шунтирования), тетраплегию, задержку психоречевого развития.

Проведенное обследование позволило установить ребенку диагноз: Рахитоподобное заболевание, неуточненное. Гипофосфатазия. Первичный остеопороз. Врожденная аномалия развития почек — дольчатая структура почек; вторичный пиелонефрит в стадии неполной клинико-лабораторной ремиссии, почечная недостаточность 0-й степени. Железодефицитная анемия средней степени тяжести, гипохромная. Врожденная окклюзионная гидроцефалия, состояние после операции вентрикулоперитонеального шунтирования. Гипоплазия вилочковой железы. Врожденное иммунодефицитное состояние. Гипостатура. Цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением ЦНС, генерализованная форма, латентное течение.

Рис. 1. Ребенок К. Экзофтальм, симптом Грефе.

Фото авторов



<sup>1</sup> В настоящее время осуществляется процесс регистрации препарата в России. Дети с установленным диагнозом, нуждающиеся в терапии, получают препарат в рамках благотворительной помощи. — Примеч. ред.

В ходе лечения ребенок получал препараты кальция, витамин D<sub>3</sub>, остеогенон.

При дальнейшем наблюдении отмечено прогрессивное ухудшение состояния ребенка с нарастанием деформации скелета, увеличением степени гипотрофии, появлением признаков дыхательной недостаточности (рис. 2). В возрасте 1 года 3 месяцев ребенок обследован в отделении коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, где установлен окончательный диагноз: гипофосфатазия, инфантильная форма. Патогенетическую терапию мальчик не получал ввиду ее отсутствия на тот момент времени. Ребенок умер в возрасте 1 года 4 месяцев от прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Ребенок В., поступил в стационар в возрасте 2 месяцев с судорожным синдромом.

**Анамнез жизни и заболевания.** Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне хронической никотиновой интоксикации, гестоза. Роды первые в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2565 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На искусственном вскармливании с рождения. Состояние ребенка в роддоме было нарушено ввиду задержки внутриутробного развития и неврологических расстройств. Из роддома на 4-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных АОДКБ, где находился в течение 26 дней с диагнозом: церебральная ишемия 2-й степени, гипертонзионный синдром, синдром двигательных нарушений; маловесный к сроку гестации; полицитемия новорожденного; постгипоксический колит; кандидоз новорожденного; неонатальная инфекция мочевых путей; пиелозктазия справа. Выписан домой в стабильном состоянии.

На 2-м месяце жизни был госпитализирован в отделение детской неврологии по поводу аффективно-респираторных пароксизмов, судорожных приступов. При дальнейшем обследовании выявлены изменения в анализах крови в виде гиперкальциемии, снижения уровня ЩФ, фосфатурии.

Рис. 2. Внешний вид ребенка К. (1 год 3 месяца).

Фото авторов



Ребенок осмотрен консилионно, клинический диагноз: гипофосфатазия.

В возрасте 2 месяцев пациент перенес тяжелую двустороннюю полисегментарную пневмонию; учитывая выраженность явлений дыхательной недостаточности, переведен в отделение интенсивной терапии. После исчезновения инфильтративных изменений в легочной ткани у ребенка сохранялись дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, в течение двух месяцев он находился на ИВЛ во вспомогательном режиме (рис. 3). Общее состояние было тяжелым. Масса тела — 4080 г (дефицит массы — 45%), рост — 54 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. Костно-мышечная система: рахитические «четки», «браслеты», саблевидная деформация голеней и бедер, большой родничок — 5,0 × 5,0 см, краниотабес,глаженный затылок. Грудная клетка воронкообразной формы, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. В легких дыхание жесткое, хрипы сухие, частота дыхания — 60/мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС — 150/мин. Живот вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, край мягкоэластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный. Мочевыделение свободное, безболезненное. Диурез адекватный.

В клиническом анализе крови выявлены анемия тяжелой степени (Hb — 66 г/л, эритроциты —  $2,2 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови гиперкальциемия — 3,3 ммоль/л, снижение уровня ЩФ до 12–17 ЕД/л (норма — 54–650 ЕД/л), гипофосфатемия, гипопротеинемия. В анализах мочи фосфаты во всех порциях.

При проведении УЗИ внутренних органов обнаружены выраженная гепатомегалия, структурные изменения паренхимы печени, в почках — структурные изменения паренхимы и почечных синусов, гипотония лоханки слева, микролит справа размером 2 мм.

По данным рентгенографии трубчатых костей, диафизы укорочены, контуры четкие, ровные. Метафизарные зоны расширены, с нечеткими, «изъеденными» контурами. Эпифизы расширены, мягкотканной плотности, элементы ядер окостенения не определяются, зоны роста прослеживаются нечетко, деформированы. Проксимальные отделы бедренных костей деформированы, расширены. Структура костей неоднородная с участками разрежения (рис. 4).

На КТ головного мозга патологии не обнаружено.

После проведенного обследования установлен клинический диагноз: Гипофосфатазия, инфантильная форма.

Рис. 3. Внешний вид ребенка В. до начала терапии.

Фото авторов



Перинатальная энцефалопатия, судорожный синдром, гипертензионный синдром. Множественные рахитоподобные деформации скелета, деформация грудной клетки. Дыхательная недостаточность 2-й степени.

В динамике у ребенка сохранялась судорожная готовность. Нарастали деформации грудной клетки, конечностей, мышечная гипотония. Температура тела в течение суток по 2–3 раза повышалась до фебрильных цифр. В возрасте 4 месяцев пациент проконсультирован в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, где уставлен диагноз: Гипофосфатазия, инфантильная форма.  $V_6$ -зависимые судороги. Множественные рахитоподобные деформации скелета.

Диагноз подтвержден молекулярно-генетически. В гене *ALPL* выявлена гомозиготная мутация *C497R*, ранее не описанная. Рекомендована патогенетическая терапия асфотазой альфа в дозе 6 мг/кг в неделю, или 2 мг/кг 3 раза в неделю, п/к, которая была начата в возрасте 5,5 месяца. Препарат получен в порядке благотворительной помощи.

На фоне лечения препаратом отмечалась быстрая положительная динамика. К концу 2-й недели появилась двигательная активность, ребенок стал пытаться держать голову. Судорожная готовность, фебрилитет купировались. Через неделю от начала терапии пациент был экстубирован, а на 10-е сутки лечения переведен в нефрологическое отделение. При переводе масса тела — 5200 г, рост — 57 см (рис. 5).

На 24-й неделе терапии состояние удовлетворительное. Ребенок по витальным функциям компенсирован. Голову держит уверенно. Большой родничок уменьшился до 1,0 × 1,0 см, не выбухает. Хронологический возраст — 0,9 года, масса тела — 6400 г, рост — 67,0 см. Физическое развитие соответствует возрасту 0,5 года. SDS роста — -3,3 (патологическое значение). Отмечается задержка прорезывания зубов. Сохраняются деформации грудной клетки и нижних конечностей. Сидит с поддержкой, переворачивается со спины на живот, опора на ноги слабая, мышечный тонус диффузно снижен. Улучшилась минерализация костей (рис. 6).

На 35-й неделе терапии при хронологическом возрасте 1,1 года масса тела достигла 6700 г, рост — 68,5 см, отмечено начало прорезывания зубов. Пациент стал самостоятельно сидеть, улучшился общий мышечный тонус, но тонус мышц нижних конечностей оставался сниженным. По данным рентгенологического исследования, состояние ребенка значительно улучшилось.

Динамика на фоне терапии, проводимой в течение года: хронологический возраст — 1,6 года, масса тела — 7250 г, рост — 71 см. Продолжилось прорезывание зубов. Говорит отдельные слова, интересуется игрушками, стал более эмоциональным. В этот период отмечено некоторое замедление

Рис. 5. Внешний вид ребенка В. через 10 дней от начала терапии. Фото авторов



Рис. 4. Ребенок В. Рентгенограмма длинных трубчатых костей до начала терапии. Фото авторов



Рис. 6. Ребенок В. Рентгенограмма длинных трубчатых костей через 24 недели от начала терапии. Фото авторов





роста, прибавки массы тела, отсутствовала опора на ноги. В июле 2016 г. выпал первый резец нижней челюсти справа. Начата вакцинация ребенка (БЦЖ-М, АКДС, гепатит В). Доза асфотазы альфа увеличена до 3 мг/кг 3 раза в неделю.

В настоящее время продолжительность терапии составляет 1 год 9 месяцев. Доза асфотазы альфа корректируется в зависимости от массы тела. Хронологический возраст ребенка — 2,1 года, масса тела — 8350 г, рост — 76 см (рис. 7). Появилась опора на ноги, ползает, выполняет команды (такие как «Вставай», «Садись», «Дай игрушку», «Держи ложку»). Сохраняется задержка речевого развития — говорит только отдельные слова.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают приведенные наблюдения, до появления ферментозаместительной терапии дети с гипофосфатазией получали малоэффективную симптоматическую терапию, что приводило к их инвалидизации, летальному исходу. Необходимо отметить, что своевременное назначение ферментозаместительной терапии позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Калиниченко Н. Ю., Тюльпаков А. Н., Киреева А. С., Черняк И. В. и др. Первый опыт фермент-заместительной терапии гипофосфатазии в России // Рус. мед. журн. 2016. № 18. С. 1035–1040. [Kalinichenko N. Yu., Tyul'pakov A. N., Kireeva A. S., Chernyak I. V. i dr. Pervyi opyt ferment-zamestitel'noi terapii gipofosfatazii v Rossii. Rus. med. zhurn. 2016; 18: 1035–40. (in Russian)]
2. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК, Авторская академия, 2007. 448 с. [Kozlova S. I., Demikova N. S. Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK, Avtorskaya akademiya; 2007. 448 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Заболотских Т. В., Киреева А. С., Медведева С. В., Герценбергер Э. К., Лир А. В., Низовская Е. В. Опыт клинического ведения детей с инфантильной формой гипофосфатазии // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 40–44.


Citation format for this article:

Zabolotskikh T. V., Kireeva A. S., Medvedeva S. V., Gertsenberger E. K., Lir A. V., Nizovskaya E. V. Clinical Experience with Infantile Hypophosphatasia. Doctor.Ru. 2017; 4(133): 40–44.

Рис. 7. Внешний вид пациента В. (2 года 1 месяц).

Фото авторов



3. Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. М., 1996. С. 286–291. [Novikov P. V. Rakhit i nasledstvennyye rakhitopodobnye zabolevaniya u detei. M.; 1996: 286–91. (in Russian)]
4. Fraser D. Hypophosphatasia // Am. J. Med. 1957. Vol. 22. N 5. P. 730–746.
5. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2013. N 10 (Suppl. 2). P. S380–388.
6. Whyte M. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 12. N 4. P. 233–246.
7. Whyte M. P., Greenberg C. R., Salman N. J., Bober M. B. et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N 10. P. 904–913. 



# Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания

А. В. Витебская<sup>1</sup>, М. И. Тихая<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника № 104 Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель обзора:** демонстрация роли витамина D в развитии аутоиммунных заболеваний и его влияния на тяжесть их течения.

**Основные положения.** Основной функцией витамина D является регуляция кальций-фосфорного обмена. В 2016 г. был опубликован Международный консенсус по предотвращению и лечению алиментарного рахита, в котором приведены критерии диагностики дефицита и недостаточности витамина D на основании исследования уровня 25OHD, даны рекомендации по лечению.

Открытие влияния витамина D на иммунные реакции позволило предположить его участие в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Изучается роль витамина D в развитии и течении сахарного диабета 1 типа, рассеянного склероза, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, системной красной волчанки.

**Заключение.** В исследованиях продемонстрирована связь между уровнем витамина D и тяжестью аутоиммунных заболеваний, но влияние восполнения дефицита витамина D на течение последних еще окончательно не изучено.

**Ключевые слова:** витамин D, кальцитриол, рахит, аутоиммунные заболевания.

## Vitamin D Deficiency and Autoimmune Diseases

A. V. Vitebskaya<sup>1</sup>, M. I. Tikhaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> City Pediatric Outpatient Clinic No. 104, Moscow City Department of Health

**Objective of the Review:** To describe the role of vitamin D in the development of autoimmune diseases and its effects on the severity of these conditions.

**Key Points:** The main function of vitamin D is to regulate calcium and phosphorus metabolism. In 2016 the Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets were published, which included diagnostic criteria, based on 25OHD concentrations, for vitamin D deficiency and insufficiency, as well as treatment recommendations.

The discovery of vitamin D's effects on immune reactions suggested that it might play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases. Current studies focus on the role of vitamin D in the development and progression of type 1 diabetes mellitus, multiple sclerosis, asthma, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus.

**Conclusion:** Studies have shown a relationship between vitamin D levels and the severity of autoimmune disorders, but the effects of vitamin D supplementation on the course of these conditions have not been fully evaluated.

**Keywords:** vitamin D, calcitriol, rickets, autoimmune diseases.

Витамин D является жирорастворимым витамином. Он существует в виде нескольких соединений, различающихся как по химическому строению, так и по биологической активности. Двумя наиболее важными формами витамина D являются эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>), который поступает в организм с продуктами питания, и холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>), который, помимо этого, синтезируется эндогенно.

### МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Эргокальциферол образуется в клетках растений. Он поступает в организм человека с пищей, абсорбируется энтероцитами и в составе хиломикронов транспортируется в лимфатическую систему, а далее в венозный кровоток [8, 11, 16].

Предшественником холекальциферола является холестерин. В плазматических мембранах эпидермальных кератиноцитов и дермальных фибробластов содержится 7-дегидрохолестерин — продукт дегидрирования холестерина. Во время инсоляции 7-дегидрохолестерин поглощает ультрафиолетовое излучение (с длиной волны 290–315 нм), что приводит к перестройке в В-кольце с образованием холекальциферола. В эпидермисе холекальциферол связывается с витамин-D-связывающим белком, и 70% его поступает в кровоток, а другая часть — в жировые клетки, где формируется депо витамина D [1, 8, 11, 16].

Циркулирующий в крови витамин D в обеих своих формах является биологически инертным прогормоном и для активации в организме должен пройти два процесса гидроксирования, первый из которых происходит в печени под действием 25-гидроксилазы, в результате чего образуется 25-гидроксивитамин D (кальцидиол, 25(OH)D), второй — преимущественно в почках при участии 1 $\alpha$ -гидроксилазы с образованием 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола, 1,25(OH)<sub>2</sub>D) [11, 16].

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови является лучшим индикатором статуса витамина D в организме, ввиду того что 25(OH)D имеет длительный период полураспада (2 недели). В отличие от 25(OH)D, период полураспада 1,25(OH)<sub>2</sub>D составляет около 15 часов, а концентрация его в 1000 раз меньше. Что особенно важно, уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D регулируется паратиреоидным гормоном, на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого кальцитриола, так и содержание кальция и фосфора в плазме крови [8, 16].

Даже хорошо сбалансированная диета не всегда обеспечивает поступление витамина D в организм в адекватном количестве. Это связано с тем, что он содержится в ограниченном числе продуктов (молоко и кисломолочные продукты, жирные сорта рыбы, яичный желток, некоторые виды грибов) и в очень небольшом количестве. Помимо этого, эндогенная продукция витамина D зависит от многих

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

Тихая (Плаксина) Маргарита Игоревна — врач-педиатр отделения медицинской профилактики ГБУЗ «ДГП № 104 ДЗМ». 109029, г. Москва, Сибирский пр-д, д. 1. E-mail: plaksinamargarita@gmail.com



Обзор



Review

факторов, в частности от времени года, географической широты, времени суток, степени пигментации кожи, факта использования солнцезащитных средств, возраста [1, 6, 8, 16].

Основной функцией кальцитриола является увеличение концентраций кальция и фосфора в плазме крови, что достигается путем стимуляции кишечной абсорбции ионов кальция и фосфат-ионов, а также реабсорбции этих ионов в проксимальных почечных канальцах. Помимо этого, кальцитриол регулирует процессы костного ремоделирования, повышает минерализацию костного матрикса, способствует мобилизации кальция и фосфора из костной ткани [2, 6, 8].

Однако функции витамина D не ограничиваются поддержанием уровней кальция и фосфора в сыворотке крови с целью обеспечения нормального метаболизма, нервно-мышечной передачи и минерализации костей. Открытие рецепторов витамина D в клетках иммунной системы и тот факт, что некоторые из этих клеток способны производить 1 $\alpha$ -гидроксилазу и синтезировать 1,25(OH) $_2$ D из 25(OH)D, позволили выдвинуть предположение, что витамин D может иметь иммунорегуляторные свойства [2, 6, 8, 16].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ/НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

В 2016 г. был опубликован Международный консенсус по предотвращению и лечению алиментарного рахита [22]. В большинстве стран лечением рахита, как и других нарушений кальций-фосфорного обмена, занимаются детские эндокринологи, поэтому в разработке данного согласительного документа приняли участие 33 эксперта, представлявшие различные международные профессиональные ассоциации специалистов этого профиля: Европейское общество педиатров-эндокринологов (European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE), Педиатрическое эндокринологическое общество (Pediatric Endocrine Society, PES), Латиноамериканское общество детских эндокринологов (Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, SLEP), Африканское общество детской и подростковой эндокринологии (African Society for Paediatric and Adolescent Endocrinology, ASPAE), Индийское общество детской и подростковой эндокринологии (Indian Society for Pediatric and Adolescent Endocrinology, ISPAE), Китайское общество педиатрической эндокринологии и метаболизма (Chinese Society of Pediatric Endocrinology and Metabolism, CSPEM), Японское общество педиатрической эндокринологии (Japanese Society for Pediatric Endocrinology, JSPE), Австралийскую группу по детской эндокринологии (Australasian Paediatric Endocrine Group, APEG), Азиатско-Тихоокеанскую эндокринологическую ассоциацию (Asia Pacific Paediatric Endocrine Society, APPES), Европейскую ассоциацию по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).

В консенсусе определены нормативные значения концентрации 25(OH)D, позволяющие диагностировать дефицит и недостаточность витамина D (табл. 1). Критерии были разработаны на основании изучения концентраций 25(OH)D и распространенности алиментарного рахита в различных популяциях [22].

В нем даны также рекомендации по подбору доз заместительной терапии препаратами витамина D (табл. 2). Для профилактики рахита в возрасте до 12 месяцев достаточно дозы 400 МЕ, но в более старшем возрасте необходимо ее увеличение до 600 МЕ. Лечебные дозы также ранжированы по возрасту. Для большинства детей и подростков требуется терапия не менее 12 недель. В качестве альтернативы рассматривается опыт применения больших доз витамина D однократно, однако они не могут использоваться для профилактики и рекомендуются только как лечебные [22].

Указанные лечебные дозы несколько выше общепринятых в российской практике. В связи с этим возникает вопрос о возможном токсическом эффекте витамина D. Общеизвестно, что высокие концентрации 25(OH)D могут приводить к гиперкальциемии, гиперкальциурии, которые повышают риск развития нефрокальциноза и почечной недостаточности. Согласно данным литературы, интоксикация обычно выявляется у детей раннего возраста, получавших очень высокие дозы витамина D (от 240 000 до 4 500 000 МЕ) [30]. Клинические проявления интоксикации, вызванной витамином D (гиперкальциурия), наблюдались в одном из клинических исследований, если уровень 25(OH)D превышал 500 нмоль/л [30]. Но с целью обеспечения безопасности в консенсусе по лечению рахита в качестве верхней границы рекомендованного целевого диапазона 25(OH)D решено оставить 250 нмоль/л (100 нг/мл) [22].

### РОЛЬ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наиболее значимой функцией витамина D в иммунной системе является способность 1,25(OH) $_2$ D модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Среди различных подгрупп Т-лимфоцитов основная мишень для 1,25(OH) $_2$ D — Т-хелперы (Th). 1,25(OH) $_2$ D не только подавляет их пролиферацию, но и регулирует продукцию ими цитокинов. Ключевым

Таблица 1

Критерии диагностики недостаточности и дефицита витамина D [22]

Состояние	Уровень 25(OH)D
Достаточность	50 нмоль/л (20 нг/мл)
Недостаточность	30–50 нмоль/л (12–20 нг/мл)
Дефицит	< 30 нмоль/л (< 12 нг/мл)

Таблица 2

Лечебные и профилактические дозы витамина D при алиментарном рахите/дефиците витамина D, МЕ [22]

Возраст	Ежедневная доза на 90 дней	Однократная доза	Поддерживающая ежедневная доза
Менее 3 месяцев	2000	неприменима	400
От 3 до 12 месяцев	2000	50 000	400
От 1 года до 12 лет	3000–6000	150 000	600
Более 12 лет	6000	300 000	600

иммуномодулирующим свойством 1,25(OH)2D является его способность ингибировать экспрессию цитокинов Th1 (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23, интерферон гамма, фактор некроза опухоли), не подавляя экспрессии цитокинов Th2 (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10), путем прямого воздействия на Т-лимфоциты либо косвенно — воздействуя на антигенпрезентирующие клетки. Помимо этого, кальцитриол подавляет дифференцировку и созревание дендритных клеток, на которых базируется Т-опосредованный ответ. Исследования влияния 1,25(OH)2D на В-лимфоциты показали также, что кальцитриол способен ингибировать дифференцировку и пролиферацию В-клеток в плазматические клетки и В-клетки памяти, а также индуцировать их апоптоз.

Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в патогенезе заболеваний, в основе которых лежит нарушение функции иммунных клеток [2, 5, 6, 29].

**Витамин D и сахарный диабет 1 типа (СД1).** Для пациентов с СД1 типичны низкие уровни 25(OH)D [13, 18, 25], что особенно выражено при кетоацидозе [18] и при наличии положительных антител к островковым клеткам поджелудочной железы [25]. Вклад витамина D в метаболический контроль и развитие осложнений у пациентов с СД1 еще неокончательно ясен. Согласно одной из работ, назначение заместительной терапии витамином D способствует улучшению гликемического контроля и может быть рассмотрено в качестве вспомогательной терапии [3].

**Витамин D и рассеянный склероз (РС).** Вопрос о целесообразности включения препаратов витамина D в терапию РС активно изучается. В двух исследованиях продемонстрирована эффективность превентивного применения препаратов витамина D [7, 9]. Среди других исследований большинство работ было посвящено изучению влияния терапии витамином D на течение уже известного РС [12, 14, 19, 20, 24]. Результаты их крайне разнородны. В одном исследовании, с участием беременных женщин, продемонстрировано снижение частоты рецидивов [12]. В другом отмечено уменьшение числа новых очагов на МРТ [14]. В третьем исследовании продемонстрировано улучшение качества жизни [20]. Результаты сравнения эффективности различных доз препаратов витамина D противоречивы: от отсутствия различий [19] до большей частоты рецидивов при высоких дозах [24].

**Витамин D и бронхиальная астма (БА).** Множество эпидемиологических и экспериментальных исследований посвящено влиянию дефицита витамина D на развитие БА [4, 23, 26]. Неоднократно демонстрировалась взаимосвязь между низкими концентрациями витамина D и тяжелым течением БА [4, 23, 26]. Но роль заместительной терапии препаратами витамина D долгое время оставалась недоказанной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Е. М., Созаева Л. С., Маказан Н. В. Гипопаратиреоз у детей: клинические варианты, современная диагностика и лечение (лекция для врачей) // Доктор.Ру. 2014. № 11 (99). С. 27–30. [Orlova E. M., Sozaeva L. S., Makazan N. V. Gipoparatireoz u detei: klinicheskie varianty, sovremennaya diagnostika i lechenie (lektsiya dlya vrachei). Doktor.Ru. 2014; 11(99): 27–30. (in Russian)]
2. Adams J. S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 4. N 2. P. 80–90.
3. Aljabri K. S., Bokhari S. A., Khan M. J. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency // Ann. Saudi Med. 2010. Vol. 30. N 6. P. 454–458.
4. Brehm J. M., Schuemann B., Fuhlbrigge A. L., Hollis B. W. et al.; Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum

В 2015 г. был опубликован метаанализ, объединивший результаты наблюдения 573 пациентов 3–18 лет, принимавших участие в восьми рандомизированных контролируемых исследованиях. Работа продемонстрировала положительное влияние нормализации уровня 25(OH)D в отношении снижения риска обострений БА [26].

**Витамин D и системная красная волчанка (СКВ).** На протяжении двух десятилетий различными исследователями США, Австралии, стран Европы проводились работы, направленные на определение связи между витамином D и СКВ. Каждая исследовательская группа выявила зависимость между течением СКВ и уровнем витамина D. Было установлено, что концентрации 25(OH)D у больных СКВ ниже нормальных значений [21, 28, 31]. Кроме этого, продемонстрировано, что больным СКВ требуются нестандартно высокие дозы холекальциферола при лечении недостаточности и дефицита витамина D [27]. Интересно отметить, что в проведенных исследованиях доказана связь между низким уровнем 25(OH)D и высокой степенью утомляемости, но вопрос о влиянии витамина D на тяжесть течения и прогноз при СКВ остается спорным и требует дальнейших исследований.


**Витамин D и ревматоидный артрит (РА).** Исследования показали, что активность РА во многом определяют такие медиаторы воспаления, как ИЛ-23 и ИЛ-17. Ввиду способности витамина D подавлять экспрессию этих интерлейкинов предполагается, что недостаточность и дефицит витамина D оказывают большое влияние на активность воспалительных процессов при РА [15]. Многочисленные исследования подтвердили, что у большинства больных РА отмечается дефицит витамина D; более низкие значения 25(OH)D в сыворотке крови коррелируют с большей концентрацией медиаторов воспаления и более высокой степенью активности заболевания [10, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря огромному числу исследований, роль недостаточности витамина D в патогенезе аутоиммунных состояний не вызывает сомнений. Более того, во многих случаях удалось выявить взаимосвязь между уровнем витамина D и тяжестью заболевания. Однако влияние восполнения дефицита витамина D на течение различных аутоиммунных заболеваний еще не изучено окончательно. Требуют уточнения также вопросы дозирования заместительной терапии у этой группы пациентов.

Изучение поставленных вопросов позволит совершенствовать методы лечения аутоиммунных заболеваний, вести их профилактику, что положительно скажется на качестве жизни пациентов.

- vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. N 1. P. 52–58.
5. Chen S., Sims G. P., Chen X. X., Gu Y. Y. et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation // J. Immunol. 2007. Vol. 179. N 3. P. 1634–1647.
  6. Chung M., Balk E. M., Brendel M., Ip S. et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes // Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep.). 2009. Vol. 183. P. 1–420.
  7. Cortese M., Riise T., Bjørnevik K., Holmøy T. et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study // Mult. Scler. 2015. Vol. 21. N 14. P. 1856–1864.
  8. DeLuca H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80. N 6 (Suppl.). P. S1689–1696.
  9. Derakhshandi H., Etemadifar M., Feizi A., Abtahi S. H. et al. Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of

- optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial // *Acta Neurol. Belg.* 2013. Vol. 113. N 3. P. 257–263.
10. Di Franco M., Barchetta I., Iannuccelli C., Gerardi M. C. et al. Hypovitaminosis D in recent onset rheumatoid arthritis is predictive of reduced response to treatment and increased disease activity: a 12 month follow-up study // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015. Vol. 16: 53.
  11. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle, eds. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
  12. Etemadifar M., Janghorbani M. Efficacy of high-dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial // *Iran J. Neurol.* 2015. Vol. 14. N 2. P. 67–73.
  13. Feng R., Li Y., Li G., Li Z. et al. Lower serum 25(OH)D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 108. N 3. P. e71–75.
  14. Ganesh A., Apel S., Metz L., Patten S. The case for vitamin D supplementation in multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2013. Vol. 2. N 4. P. 281–306.
  15. Guo Y. Y., Wang N. Z., Zhao S., Hou L. X. et al. Increased interleukin-23 is associated with increased disease activity in patients with rheumatoid arthritis // *Chin. Med. J.* 2013. Vol. 126. N 5. P. 850–854.
  16. Holick M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. N 6 (Suppl.). P. S1678–1688.
  17. Hong Q., Xu J., Xu S., Lian L. et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53. N 11. P. 1994–2001.
  18. Huynh T., Greer R. M., Nyunt O., Bowling F. et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus // *Pediatr. Diabetes*. 2009. Vol. 10. P. 38–43.
  19. James E., Dobson R., Kuhle J., Baker D. et al. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19. N 12. P. 1571–1579.
  20. Jelinek G. A., Marck C. H., Weiland T. J., Pereira N. et al. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis // *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15: 132.
  21. Mok C. C., Birmingham D. J., Ho L. Y., Hebert L. A. et al. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q // *Lupus*. 2012. Vol. 21. N 1. P. 36–42.
  22. Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. N 2. P. 394–415.
  23. 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.
  24. Pozuelo-Moyano B., Benito-León J., Mitchell A. J., Hernández-Gallego J. A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis // *Neuroepidemiology*. 2013. Vol. 40. N 3. P. 147–153.
  25. Raab J., Giannopoulou E. Z., Schneider S., Warncke K. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pre-type 1 diabetes and its association with disease progression // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. N 5. P. 902–908.
  26. Riverin B. D., Maguire J. L., Li P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. N 8: e0136841.
  27. Ruiz-Irastorza G., Gordo S., Olivares N., Egurbide M. V. et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2010. Vol. 62. N 8. P. 1160–1165.
  28. Terrier B., Derian N., Schoindre Y., Chaara W. et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14. N 5: R221.
  29. Veldman C. M., Cantorna M. T., DeLuca H. F. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 374. N 2. P. 334–338.
  30. Vogiatzi M. G., Jacobson-Dickman E., DeBoer M. D.; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. N 4. P. 1132–1141.
  31. Yap K. S., Northcott M., Hoi A. B., Morand E. F. et al. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort // *Lupus Sci. Med.* 2015. Vol. 2. N 1: e000064. 

Библиографическая ссылка:

Витебская А. В., Тихая М. И. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания // *Доктор.Ру*. 2017. № 4 (133). С. 45–48.

Citation format for this article:

Vitebskaya A. V., Tikhaya M. I. Vitamin D Deficiency and Autoimmune Diseases. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 45–48.



# Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома

Е. Н. Тюрина<sup>1</sup>, А. В. Горелов<sup>1,2</sup>, И. В. Сичинава<sup>1</sup>, А. Я. Шишов<sup>1</sup>, Е. В. Борисова<sup>1</sup>, М. И. Грамматопуло<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва



Оригинальная  
статья



Original  
Paper

**Цель исследования:** проведение оценки дебюта аутоиммунного гепатита (АИГ), являющегося одним из проявлений аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), и дебюта АИГ, протекающего как самостоятельное заболевание.

**Дизайн:** исследовательская работа.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 25 детей (17 девочек и 8 мальчиков в возрасте от 4 до 15 лет). Среди них были 22 ребенка с АИГ в качестве самостоятельного заболевания (группа 1) и трое детей с АПС, одним из ранних проявлений которого являлся АИГ (группа 2).

В группах проводили клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе общий, биохимический и иммунологический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастроуденоскопию, пункционную биопсию печени. Диагноз АПС был подтвержден при генетическом исследовании крови.

**Результаты.** АИГ как одно из ведущих проявлений в дебюте АПС не уступал по тяжести АИГ, протекающему как самостоятельное заболевание. Независимо от наличия или отсутствия аутоиммунного поражения других органов и систем, АИГ у большинства больных имел прогрессирующее течение с формированием цирроза печени в относительно короткие сроки от начала заболевания.

**Заключение.** Редкая встречаемость, сложность в постановке диагноза и тяжесть течения АПС, а также высокая частота перехода АИГ в цирроз печени, в том числе у больных с АПС, обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Практическим врачам необходимо учитывать возможность дебюта АПС с проявлений АИГ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, аутоиммунный полигландулярный синдром, дети, клиника, диагностика.

## Juvenile Autoimmune Hepatitis as Part of Polyglandular Autoimmune Syndrome

Е. N. Tyurina<sup>1</sup>, A. V. Gorelov<sup>1,2</sup>, I. V. Sichinava<sup>1</sup>, A. Ya. Shishov<sup>1</sup>, E. V. Borisova<sup>1</sup>, M. I. Grammatopulo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervisory Service for Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow

**Study Objective:** To study the onset of autoimmune hepatitis (AIH) as part of polyglandular autoimmune syndrome (PAS) and as a separate disorder.

**Design:** This was a research project.

**Materials and Methods:** Twenty-five children (17 girls and eight boys, aged 4 to 15) were observed. Twenty-two of these children (Group 1) had only AIH, and three children (Group 2) had PAS with AIH as an early manifestation.

Study participants underwent physical examination, laboratory tests, and instrumental investigations, including complete blood count, blood chemistry, immunological blood tests, urinalysis, abdominal ultrasonography, esophagogastroduodenoscopy, and core liver biopsy. PAS was confirmed by genetic testing of blood samples.

**Results:** The severity of AIH was similar in patients who had it as a major early manifestation of PAS and those who had no other abnormalities. In most of the cases, AIH was progressive and resulted in liver cirrhosis relatively soon after onset, whether or not it was associated with autoimmune involvement of other organs and systems.

**Conclusion:** The infrequency of occurrence, challenging diagnosis, and severity of PAS, as well as high rates of AIH conversion to liver cirrhosis, including in PAS patients, underpin the necessity of improving the early diagnosis of autoimmune diseases. Practitioners should remember that the onset of PAS may manifest as AIH.

**Keywords:** autoimmune hepatitis, polyglandular autoimmune syndrome, children, clinical manifestations, diagnosis.

**А**утоиммунный гепатит (АИГ) — это прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

Частота встречаемости АИГ варьирует среди разных слоев населения [18]. В Европе и США его распространенность составляет от 3 до 17 случаев, а ежегодная заболеваемость — от 0,1 до 1,9 случая на 100 000 населения [2]. В Канаде среди детей ежегодная заболеваемость равна 0,23 на 100 000 [16].

Борисова Елена Васильевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: Bor-len@yandex.ru

Горелов Александр Васильевич — чл.-корр. РАН, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИЗ Роспотребнадзора. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: crte@mail.ru

Грамматопуло Мария Ивановна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: 89168770446@mail.ru

Сичинава Ира Вениевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: sichinava@mail.ru

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

Шишов Алексей Яковлевич — доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. м. н., доцент. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/4. E-mail: shishov.mta@mail.ru

В России в структуре хронических гепатитов у детей АИГ составляет 2% [2, 3]. Среди детей чаще болеют девочки [9, 15] и дебют заболевания приходится на 6–10 лет [8].

В качестве факторов, способствующих возникновению заболевания, могут выступать вирусные и бактериальные возбудители, которые при наличии иммунологической предрасположенности (HLA) приводят к нарушению иммунологической толерантности и развитию аутоиммунного процесса [4, 5].

При исследовании сыворотки крови у больных выявляют антинуклеарные антитела (англ. antinuclear antibody — ANA), антигладкомышечные антитела (англ. smooth muscle antibody — SMA), антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (англ. liver kidney microsomal type 1 antibody), антитела к растворимому печеночному антигену (англ. anti-soluble liver antigen) [13, 17].

При отсутствии лечения заболевание приводит к развитию цирроза печени уже в первые годы от начала заболевания [1, 12].

Единственным фактором, сдерживающим прогрессирование аутоиммунного воспаления, является комбинированная иммуносупрессивная терапия [10, 20].

Учитывая, что при АИГ нередки внепеченочные признаки иммунных нарушений (аутоиммунный тиреозит, неспецифический язвенный колит, витилиго, сахарный диабет и др.) [2, 11], необходимо проводить их раннюю диагностику для оптимизации лечения. В частности, при аутоиммунном полигландулярном синдроме (АПС) частота поражения печени составляет 13–20% [6, 7].

Выделяют несколько типов АПС. Признаком АПС 1-го и 2-го типов (АПС-1, -2) является надпочечниковая недостаточность. АПС-1 — это моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [19], которое начинает проявлять себя уже в детском возрасте. В России у лиц с АПС-1 наиболее часто встречается мутация R257X в 6-м экзоне гена, кодирующего белок — аутоиммунный регулятор (AIRE) [6].

АПС-1 диагностируют при наличии двух из трех основных симптомов: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность. Если имеются родственники первого ряда с установленным диагнозом или с симптомами АПС-1, достаточно одного из трех основных признаков [7].

Кроме того, частыми проявлениями АПС-1 являются АИГ, алопеция, синдром мальабсорбции, пернициозная анемия, сахарный диабет, гипогонадизм, аутоиммунный тиреозит, витилиго, кератоконъюнктивит. Среди ранних проявлений АПС могут быть также уртикарные высыпания, гипоплазия зубной эмали, дисфункция кишечника [14].

**Цель исследования:** проведение оценки дебюта АИГ, являющегося одним из проявлений АПС, и дебюта АИГ, протекающего как самостоятельное заболевание.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Университетской детской клинической больнице (УДКБ) ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) с 1993 по 2014 г. наблюдались 25 детей с диагнозом АИГ. Из них у 22 человек (16 девочек и 6 мальчиков) АИГ протекал как самостоятельное заболевание (*первая группа*), а у троих детей (одной девочки и двух мальчиков) — на фоне АПС (*вторая группа*). На момент первой госпитализации в УДКБ возраст детей в первой группе составлял от 5 до 15 лет, во второй — от 4 до 7 лет.

Всем детям обеих групп проводили клинико-лабораторное обследование, включавшее, в частности, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G оценивали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; ANA и SMA — методом иммунофлуоресценции. Маркеры вирусных гепатитов А, В и С (HAV, HBV, HCV), а именно анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM и суммарные анти-HCV, определяли посредством иммуоферментного анализа; ДНК HBV и РНК HCV — методом полимеразной цепной реакции.

Детям второй группы выполнялись гормональное исследование крови (на кортизол, Т4св., ТТГ, интактный ПТГ, АКТГ, антитела к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе) и генетическое исследование крови. При проведении последнего в Медико-генетическом научном центре у всех троих были выявлены мутации R257X в гене AIRE. Пациенты были проконсультированы в Эндокринологическом научном центре Минздрава России, где им установили диагноз АПС-1.

Пункционная биопсия выполнена 20 детям (18 — из первой группы и двоим — из второй), в 12 случаях морфологическое исследование материала осуществлено в лаборатории патоморфологии Сеченовского Университета с использованием качественных характеристик. Биопсийный материал, взятый у 10 детей, исследован также с применением полуколичественного анализа — был определен индекс гистологической активности (индекс Кноделля). Одному ребенку проведена фиброэластография в Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского Университета.

Статистическая обработка проводилась с учетом точного критерия Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Достоверных различий по возрасту дебюта патологического процесса у детей первой и второй групп не найдено (табл. 1).

У 9 пациентов обеих групп отмечали подострое начало АИГ, а у 16 детей дебют заболевания приближался к картине острого вирусного гепатита. На первый план выступали астенизация (у всех 25 детей), диспепсические явления (у половины больных), лихорадка от 37 до 39 °С (у трети пациентов). У подавляющего большинства больных обеих групп при первом обращении по месту жительства были выявлены желтушность кожи и склер, у всех — увеличение печени. У большинства детей первой группы отмечалась спленомегалия по данным пальпации, у детей второй группы увеличение селезенки пальпаторно не определялось.

За несколько месяцев до дебюта заболевания в обеих группах начинали проявляться суставной синдром (6 больных), мелкоочечная пятнисто-папулезная и геморрагическая сыпь, носовые кровотечения. У одной пациентки из первой группы были микрогематурия, артериальная гипертензия, отеки (параорбитальные и на ногах).

Среди детей второй группы у одного мальчика в раннем анамнезе обращали на себя внимание частые вирусные инфекции, аллергические высыпания, запоры. В двухлетнем возрасте у него появились рвота, иктеричность кожи и склер, увеличение печени. Гипокортицизм был выявлен почти через год от начала АИГ.

У другого мальчика второй группы с первых месяцев жизни наблюдались кандидоз, ангулит, он часто болел пневмониями (1–2 раза в год), повторными токсикоинфекциями,

Клинико-лабораторные признаки аутоиммунного гепатита, протекавшего как самостоятельное заболевание (группа I), и аутоиммунного гепатита, являвшегося проявлением аутоиммунного полигландулярного синдрома (группа II)

Признаки	Группа I (n = 22)		Группа II (n = 3)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст дебюта заболевания:					
• 1–4 года	3	13,6	2	66,7	0,87
• 5–9 лет	5	22,7	1	33,3	0,446
• 10–14 лет	14	63,6	0	0	0,072
Начало гепатита:					
• острое	14	63,6	2	66,7	0,47
• подострое	8	36,4	1	33,3	0,47
Астенизация	22	100,0	3	100,0	1
Диспепсические явления	11	50,0	3	100,0	0,158
Повышение температуры тела: 37–39 °С	8	36,4	1	33,3	0,47
Суставной синдром	5	22,7	1	33,3	0,448
Иктеричность кожи и склер	22	100,0	2	66,7	0,12
Пятнисто-папулезные высыпания	1	4,5	2	66,7	<b>0,029</b>
Геморрагические высыпания	1	4,5	1	33,3	0,22
Частые носовые кровотечения	1	4,5	1	33,3	0,22
Кандидоз кожи, слизистых, ногтевых пластин	0	0	3	100,0	<b>0,0004</b>
Алопеция	0	0	1	33,3	0,12
Гепатомегалия	22	100,0	3	100,0	1
Спленомегалия	17	77,3	0	0	<b>0,024</b>
Гипербилирубинемия	22	100,0	3	100,0	1
Трансаминазная активность:					
• 2–5 норм	10	45,5	1	33,3	0,435
• 6–20 норм	12	54,5	2	66,7	0,435
Аутоантитела:					
• ANA	6	27,3	1	33,3	0,466
• SMA	14	63,6	1	33,3	0,294
• ANA + SMA	2	9,1	1	33,3	0,137

Примечание. ANA — антиядерные антитела; SMA — антигладкомышечные антитела.

позже присоединились частые носовые кровотечения. В возрасте 4 лет появились симптомы гепатита. В 5 лет у ребенка возник эпизод судорог с потерей сознания. Диагностирована надпочечниковая недостаточность.

Девочка из второй группы заболела в возрасте 5 лет, когда появились лихорадка, аллергические высыпания, артрит коленных и межфаланговых суставов кистей. При УЗИ коленных суставов выявляли утолщение кортикального слоя, узурации, гиперэхогенные включения. Большая наблюдалась по месту жительства с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит, аллергосептический вариант, активность III степени». Повышение уровня трансаминаз было обнаружено через 6 месяцев, а АПС диагностирован через 2 года от начала артрита.

При обследовании по месту жительства у больных обеих групп выявляли цитолитическую активность выше двух норм, причем у половины детей содержание трансаминаз составляло от 6 до 20 норм. Маркеры гепатитов В и С у всех больных были отрицательными.

Все госпитализированные по месту жительства дети получали инфузионную и симптоматическую терапию. К моменту госпитализации в УДКБ Сеченовского Университета 14 больных первой группы и двое — второй получали

преднизолон, один мальчик из второй группы — гидрокортизон и флудрокортизон.

У 9 детей обеих групп лечение было нерегулярным, что приводило к нарастанию выраженности клинико-лабораторных изменений. Продолжительность заболевания к моменту поступления в УДКБ составляла от 1 месяца до 4 лет (в среднем 1 год 3 месяца).

При поступлении у больных обеих групп отмечались слабость, снижение аппетита, тошнота.

В первой группе у половины девочек пубертатного возраста наблюдались дисменорея и аменорея, а у одного мальчика — гинекомастия, у 13 детей были телеангиэктазии на лице и кистях. У больных обеих групп обнаруживали иктеричность кожи и склер, гепатомегалию. У всех детей второй группы при осмотре были выявлены признаки кожного-слизистого кандидоза.

При обследовании у всех 25 детей констатировано повышение СОЭ. Снижение гемоглобина имело место у половины больных. В обеих группах сохранялись гипербилирубинемия, цитолитическая активность, диспротеинемия.

У всех больных были выявлены аутоантитела в диагностических титрах. В первой группе SMA обнаружены у 14 детей, ANA — у 6 пациентов, сочетание SMA и ANA было

у 2 больных. Во второй группе у одного мальчика определялись SMA, у другого было сочетание ANA и SMA, у девочки присутствовали ANA.

При УЗИ у детей обеих групп отмечались увеличение размеров печени от 1,5 до 5 см, диффузное уплотнение паренхимы разной степени выраженности. Увеличение размеров селезенки от 1 до 5 см обнаружено у 17 больных первой группы.

По данным пункционной биопсии печени, проведенной 18 детям первой группы, у всех обследованных выявлены признаки хронического гепатита разной степени активности. Морфологические признаки цирроза печени имелись у 16 больных: у 7 активность гепатита была высокой, у 4 — умеренной и у 5 — минимальной. У большинства детей морфологические признаки цирроза печени были обнаружены уже на первом или втором году заболевания.

Во второй группе биопсия печени была проведена у двух мальчиков. У одного из них результаты морфологического исследования свидетельствовали об АИГ умеренной степени активности, у другого были выявлены хронический гепатит высокой степени активности, монолобулярный цирроз печени со стромальной и паренхиматозной активностью. Взятие материала для морфологического исследования проводилось через 1,5 года от манифестации заболевания в первом наблюдении и через 6 месяцев — во втором.

Девочке из второй группы биопсия печени не проводилась. По данным фиброэластографии, выполненной через 4 года от дебюта заболевания, у нее выявлена стадия F1 фиброза печени по шкале METAVIR.

В результате проведенного обследования у всех детей обеих групп был диагностирован АИГ.

У больных второй группы АИГ протекал на фоне АПС (генетически подтвержденного). Помимо АИГ, наиболее частыми проявлениями АПС являлись хронический кожно-слизистый кандидоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, энтеропатия (табл. 2).

Таблица 2

Проявления аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа

Проявления	Количество больных (n = 3)	
	абс.	%
Аутоиммунный гепатит	3	100,0
Хронический кожно-слизистый кандидоз	3	100,0
Гипопаратиреоз	1	33,3
Хроническая надпочечниковая недостаточность	2	66,7
Алопеция	1	33,3
Аутоиммунный тиреоидит	1	33,3
Энтеропатия	3	100,0
Гипоплазия зубной эмали	1	33,3
Анемия макроцитарная, гиперхромная	1	33,3
Генетическая мутация R257X:		
• в гомозиготном состоянии	2	66,7
• в гетерозиготном состоянии	1	33,3

Кроме того, обращали на себя внимание аллергические реакции, частые и тяжело протекавшие вирусные инфекции в анамнезе, у одной девочки — артрит. Алопеция и анемия были более поздними проявлениями заболевания.

Патогенетическая и заместительная терапия всем детям обеих групп проводилась в соответствии с возрастными дозировками с переходом на поддерживающие дозы после улучшения клинико-лабораторных показателей, которое обычно наступало через 1,5 месяца после начала терапии.

В первой группы всем больным назначали преднизолон. Азатиоприн получали 19 детей (трое больных не принимали этот препарат из-за индивидуальной непереносимости).

Девочка из второй группы в связи с диагнозом «аутоиммунный гепатит, фиброз печени I степени, аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа» получала преднизолон и азатиоприн. У одного из мальчиков второй группы по поводу диагноза «аутоиммунный гепатит, умеренная активность; аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа» применялись гидрокортизон и флудрокортизон. Другой мальчик получал флудрокортизон и преднизолон в связи с диагнозом «аутоиммунный гепатит с переходом в цирроз печени, минимальная активность; аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа».

ОБСУЖДЕНИЕ

По клиническому течению АИГ у детей обеих групп характеризовался внезапным началом и появлением симптомов, сходных с симптомами острого гепатита. Такие признаки, как астенизация, диспепсические явления, повышение температуры тела, иктеричность кожи и склер, гепатомегалия, гипербилирубинемия, повышенная трансаминазная активность, присутствовали у большинства больных, и достоверных различий в частоте их встречаемости у детей двух групп не было (p > 0,05).

Не обнаружено достоверных различий и в частоте встречаемости суставного синдрома, геморрагических высыпаний и носовых кровотечений (p > 0,05), которые отмечались у небольшого количества больных.

У всех детей обеих групп выявлены печеночно-ассоциированные аутоантитела на фоне отсутствия маркеров вирусных гепатитов, что подтверждало диагноз АИГ.

По тяжести течения дебют АИГ, являвшегося одним из проявлений АПС, был сопоставим с дебютом АИГ, протекавшего как самостоятельное заболевание.

В группе детей с АИГ в качестве одного из проявлений АПС у девочки был диагностирован фиброз стадии F1 и у одного мальчика выявлен цирроз печени, а среди больных с АИГ, протекавшим как самостоятельное заболевание, цирроз печени был обнаружен у 16 из 18 пациентов, которым проводилась биопсия печени (статистическая обработка не выполнена в связи с неоднородностью методов обследования).

У троих детей, вошедших в дальнейшим во вторую группу, ранними признаками АИГ были проявления кожно-слизистого кандидоза, надпочечниковой недостаточности, гипоплазия зубной эмали, энтеропатия, в связи с чем детям было проведено эндокринологическое и генетическое обследование с подтверждением диагноза АПС-1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Аутоиммунный гепатит (АИГ) у большинства больных обеих исследованных групп имел прогрессирующее течение с формированием цирроза печени в относительно короткие сроки от начала заболевания. Во второй группе детей



АИГ был одним из ведущих проявлений в дебюте полигланулярного синдрома (АПС) и по тяжести не уступал АИГ в качестве самостоятельного заболевания у детей первой группы. Редкая встречаемость, сложность в постановке диагноза и тяжесть течения АПС, а также высокая частота

перехода АИГ в цирроз печени, в том числе у больных с АПС, обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики аутоиммунных заболеваний. Практическим врачам необходимо учитывать возможность дебюта АПС с проявлений АИГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Каганов Б. С., Тюрина Е. Н., Готье С. В. Клиническая характеристика и течение аутоиммунного гепатита 1 и 2 типа у детей // Педиатрия. 2003. № 1. С. 42–49. [Baranov A. A., Kaganov B. S., Tyurina E. N., Got'e S. V. Klinicheskaya kharakteristika i techenie autoimmunnogo gepatita 1 i 2 tipa u detei. *Pediatriya*. 2003; 1: 42–9. (in Russian)]
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Гундобина О. С., Горелов А. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. М., 2015. 18 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Gundobina O. S., Gorelov A. V. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s autoimmunnym gepatitom*. М.; 2015. 18 s. (in Russian)]
3. Голованова Н. Ю., Полищук А. Р., Эрдес С. И., Ратникова М. А. Сочетание аутоиммунного гепатита с туберкулезом легких у ребенка пяти лет. Клиническое наблюдение // Доктор.Ру. 2012. № 3 (71). С. 5–9. [Golovanova N. Yu., Polishchuk A. R., Erdes S. I., Ratnikova M. A. Sochetanie autoimmunnogo gepatita s tuberkulezom legkikh u rebenka pyati let. *Klinicheskoe nablyudenie. Doktor.Ru*. 2012; 3(71): 5–9. (in Russian)]
4. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести, 2011. 112 с. [Ivashkin V. T., Bueverov A. O. *Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista*. М.: М-Vesti; 2011. 112 s. (in Russian)]
5. Лопаткина Т. Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты: новые взгляды и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М., 2014. 34 с. [Lopatkina T. N. *Autoimmunnyi gepatit i ego variantnye formy: novyi vzglyad i novye vozmozhnosti lecheniya. Posobie dlya vrachei*. М.; 2014. 34 s. (in Russian)]
6. Орлова Е. М., Карева М. А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 2008. 51 с. [Orlova E. M., Kareva M. A. *Pervichnaya nadpocheknikovaya nedostatochnost' u detei: klinicheskie varianty, diagnostika, lechenie. Posobie dlya vrachei*. М.; 2008. 51 s. (in Russian)]
7. Орлова Е. М., Кузнецова Э. С., Петеркова В. А. Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа. Пособие для врачей. М., 2007. 34 с. [Orlova E. M., Kuznetsova E. S., Peterkova V. A. *Autoimmunnyi poliglandulyarnyi sindrom 1 tipa. Posobie dlya vrachei*. М.; 2007. 34 s. (in Russian)]
8. Пахомовская Н. Л., Потанов А. С., Вольнец Г. В., Четкина Т. С. Особенности течения аутоиммунного гепатита у детей // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2010. Т. 19. № 4. С. 47–48. [Pakhomovskaya N. L., Potanov A. S., Volynets G. V., Chetkina T. S. *Osobennosti techeniya autoimmunnogo gepatita u detei. Med. vestn. Severnogo Kavkaza*. 2010; 19(4): 47–8. (in Russian)]
9. Тюрина Е. Н., Сичинава И. В., Горелов А. В., Борисова Е. В. К вопросу изучения аутоиммунного гепатита у детей // Сб. тезисов IX науч.-практ. конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». М., 2014. С. 54–55. [Tyurina E. N., Sichinava I. V., Gorelov A. V., Borisova E. V. *K voprosu izucheniya autoimmunnogo gepatita u detei. Sb. tezisov IX nauch.-prakt. konferentsii "Sovershenstvovanie pediatricheskoi praktiki. Ot prostogo k slozhnomu"*. М.; 2014: 54–5. (in Russian)]
10. Тюрина Е. Н., Сичинава И. В., Горелов А. В., Ратникова М. А. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей // Вopr. практ. педиатрии. 2008. Т. 3. № 4. С. 16–20. [Tyurina E. N., Sichinava I. V., Gorelov A. V., Ratnikova M. A. *Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii autoimmunnogo gepatita u detei. Vopr. prakt. pediatrii*. 2008; 3(4): 16–20. (in Russian)]
11. Шварц В. Я., Ногаллер А. М. Аутоиммунный гепатит // Клин. медицина. 2013. № 1. С. 57–61. [Shvarts V. Ya., Nogaller A. M. *Autoimmunnyi gepatit. Klin. meditsina*. 2013; 1: 57–61. (in Russian)]
12. Cropley A., Weltman M. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review // *Clin. Mol. Hepatol*. 2017. Vol. 23. N 1. P. 22–26.
13. Czaja A. J. The variant forms of autoimmune hepatitis // *Ann. Intern. Med*. 1996. Vol. 125. P. 558–598.
14. Ferre E. M., Rose S. R., Rosenzweig S. D., Burbelo P. D. et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *JCI Insight*. 2016. Vol. 1. N 13: e88782. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004733/> (дата обращения — 05.02.2017).
15. Gregorio G. V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 541–547.
16. Jimenez-Rivera C., Ling S., Ahmed N., Yap J. et al. Incidence and Characteristics of Autoimmune Hepatitis // *Pediatrics*. 2015. Vol. 136. N 5. P. 1237–1248.
17. Krawitt E. L. Autoimmune hepatitis // *New Engl. J. Med*. 1996. Vol. 334. P. 897–902.
18. Luck N. H., Tasneem A. A. Autoimmune hepatitis in Pakistan // *J. Pak. Med. Assoc*. 2016. Vol. 66. N 12. P. 1512–1514.
19. Palma A., Giancchetti E., Palombi M., Luciano R. Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies // *Genomics*. 2013. Vol. 102. N 3. P. 163–168.
20. Pniewska A., Sobolewska-Pilarczyk M., Pawlowska M. Evaluation of the effectiveness of treatment with prednisone and azathioprine of autoimmune hepatitis in children // *Prz Gastroenterol*. 2016. Vol. 11. N 1. P. 18–23. 

### Библиографическая ссылка:

Тюрина Е. Н., Горелов А. В., Сичинава И. В., Шишов А. Я., Борисова Е. В., Грамматопуло М. И. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигланулярного синдрома // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 49–53.

### Citation format for this article:

Tyurina E. N., Gorelov A. V., Sichinava I. V., Shishov A. Ya., Borisova E. V., Grammatopulo M. I. Juvenile Autoimmune Hepatitis as Part of Polyglandular Autoimmune Syndrome. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 49–53.



# Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом

Н. А. Геппе<sup>1</sup>, И. М. Фарбер<sup>1</sup>, И. В. Озерская<sup>1</sup>, У. С. Малявина<sup>1</sup>, В. С. Малышев<sup>2</sup>, Д. Г. Бухаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Национальный исследовательский университет «Московский энергетический институт»

**Цель исследования:** изучение безопасности, переносимости и сравнительной эффективности препарата Коризалия (таблетки для рассасывания) у детей с острыми инфекционными и персистирующими аллергическими ринитами легкой и средней степени тяжести.

**Дизайн:** открытое сравнительное наблюдательное исследование.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 74 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет: в группу 1 вошли 39 детей с инфекционным острым ринитом (ОР), в группу 2 — 35 детей с аллергическим ринитом (АР). Коризалия применялась как в виде монотерапии (подгруппы 1А, 2А), так и в комбинации с сосудосуживающими препаратами при ОР и с антигистаминными препаратами при АР (подгруппы 1В и 2В соответственно).

Проводились балльная оценка симптомов заболевания, ринофарингоскопия, исследование цилиарной активности (сахариновый тест, щеточная биопсия), функциональная диагностика (компьютерная бронхофонография, риноманометрия).

**Результаты.** Положительный клинический эффект Коризалии отмечен в обеих группах. К моменту окончания лечения (7–14-й день) полностью купировались клинические симптомы у 32 (82,0%) пациентов с ОР и у 28 (80,0%) с АР. Восстановление назальной проходимости сочеталось с улучшением функциональных параметров. Никто из пациентов не отказался от приема Коризалии, побочных эффектов препарата не отмечалось ни в одной подгруппе.

**Заключение.** Применение Коризалии в терапии ОР и обострений АР способствует усилению клинического эффекта лечения, безопасно и хорошо переносится, что позволяет рекомендовать Коризалию в качестве препарата выбора для симптоматического лечения ОР и обострений АР у детей.

**Ключевые слова:** Коризалия, дети, острый ринит, аллергический ринит, бронхофонография.



## The Use of Coryzalia in Children with Acute Infectious or Persistent Allergic Rhinitis

N. A. Gepe<sup>1</sup>, I. M. Farber<sup>1</sup>, I. V. Ozyorskaya<sup>1</sup>, U. S. Malyavina<sup>1</sup>, V. S. Malyshev<sup>2</sup>, D. G. Bukharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Moscow Power Engineering Institute

**Study Objective:** To evaluate the safety, tolerability and comparative efficacy of Coryzalia orally dispersible tablets in children with acute infectious rhinitis or mild or moderate persistent allergic rhinitis.

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

**Materials and Methods:** Seventy-four children, aged 3 to 15, were observed. The patients were divided into two groups. Group 1 consisted of 39 patients with acute rhinitis (ACR), and Group 2 of 35 patients with allergic rhinitis (ALR). Study methods included scoring the disease symptoms, rhinopharyngoscopy, evaluation of ciliary activity (saccharin test and brush biopsy), and such functional diagnostic techniques as computer-digitized airway phonography and rhinomanometry. Coryzalia was administered as monotherapy or in combination with either vasoconstrictive agents (in patients with ACR) or antihistamine agents (in patients with ALR).

**Study Results:** Coryzalia provided beneficial clinical effects in both groups. By the end of the treatment period (days 7 to 14), clinical symptoms completely resolved in 32 patients (82.1%) with ACR and 24 patients (68.6%) with ALR. Restoration of nasal patency was accompanied by an improvement in functional parameters.

**Conclusion:** When used to treat ACR and exacerbations of allergic rhinitis, Coryzalia enhances the clinical effects of other therapies; this is confirmed by instrumental examinations.

**Keywords:** Coryzalia, children, acute rhinitis, allergic rhinitis, airway phonography.

**Р**инит, как острый, так и хронический, относится к наиболее частым заболеваниям у детей.

В этиологии инфекционного острого ринита (ОР) ведущее значение имеют вирусы, обладающие тропностью к респираторному эпителию, которые вызывают острое воспаление слизистой оболочки носа [6]. ОР протекает с нарушением носового дыхания за счет отека слизистой и повышенного отделения секрета — сначала жидкого, прозрачного, затем слизисто-гнояного, густого, тягучего.

Лечение ОР включает в себя ирригационную терапию, применение сосудосуживающих и топических антибактериальных препаратов, муколитиков, гомеопатических средств [3].

Аллергический ринит (АР) — хроническое IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, проявляющееся комплексом симптомов в виде чихания, зуда, ринореи и заложенности носа [4]. Достаточно часто АР начинается в первые годы жизни, тогда как диагноз его устанавливается в среднем в возрасте 5–7 лет.

Бухаров Дмитрий Германович — к. т. н., старший научный сотрудник кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «НИУ "МЭИ"». 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 14. E-mail: imfarber@gmail.com

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: gerpe@mail.ru

Малышев Владимир Серафимович — д. б. н., к. т. н., профессор кафедры инженерной экологии и охраны труда ФГБОУ ВО «НИУ "МЭИ"». 111250, г. Москва, ул. Красноказарменная, д. 14. E-mail: imfarber@gmail.com

(Окончание на с. 55)

АР нередко сочетается с бронхиальной астмой и может быть первым маркером развития аллергического процесса в дыхательных путях. Выраженные проявления АР, как правило, возникают одновременно с вовлечением в патологический процесс придаточных пазух. При риноскопии выраженный отек, белая или сероватая окраска слизистой оболочки обнаруживаются и после закапывания сосудосуживающих средств [1].

У детей (особенно раннего возраста) имеются анатомические и физиологические особенности носовой полости и прилегающих структур. Отек слизистой оболочки может приводить к снижению качества жизни, нарушению дыхательной, кондиционирующей и защитной функций полости носа; нередко он нарушает сон ребенка, вызывает резкое беспокойство [5]. Поздняя диагностика АР и несвоевременное назначение адекватного и целенаправленного лечения повышают вероятность развития острого воспаления среднего уха и синусита [7, 8].

В лечении АР применяются противовоспалительные препараты (топические глюкокортикостероиды), антигистамины, кромоны, деконгестанты, увлажняющие средства, могут использоваться барьерные методы [3].

Лечение ОР и АР направлено на уменьшение местной воспалительной реакции и восстановление назальной проходимости [5]. Одно из направлений терапии ринитов — использование комплексных гомеопатических препаратов. Таким препаратом является, в частности, Коризалия (производитель — лаборатория «Буарон», Франция). Действие компонентов данного средства направлено на снятие таких симптомов ринита, как заложенность носа (*Pulsatilla vulgaris*, *Kalium bichromicum*, *Gelsemium sempervirens*), выделения из носа (густые, мягкие, желтовато-зеленые — *Pulsatilla vulgaris*; профузные водянистые — *Kalium bichromicum*, *Gelsemium sempervirens*; геморрагические — *Atropa belladonna*). Коризалия может использоваться для лечения различных видов ринитов (вирусных, инфекционных, аллергических) с полутора лет [9].

**Цель исследования:** изучение безопасности, переносимости и сравнительной эффективности препарата Коризалия в форме таблеток для рассасывания у детей с ОР и персистирующими АР легкой и средней степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе лечебно-диагностического отделения Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова с мая по сентябрь 2016 г. было проведено открытое наблюдательное изучение безопасности, переносимости и сравнительной эффективности препарата Коризалия в форме таблеток для рассасывания у детей с ОР и персистирующими АР легкой и средней степени тяжести. Под наблюдением находились 74 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст —  $8,4 \pm 2,5$  года). Пациенты были распределены на две группы: 39 детей с ОР вошли в первую, 35 с АР — во вторую группу.

Каждая группа были поделена на две подгруппы. Подгруппа 1А (монотерапия Коризалией) составили 19 детей с ОР,

подгруппу 1В (Коризалия в сочетании с сосудосуживающими препаратами) — 20 пациентов с ОР. В подгруппу 2А (монотерапия Коризалией) вошли 17 детей с АР легкой и средней степени тяжести, в подгруппу 2В (Коризалия в сочетании с антигистаминными препаратами) — 18 таких пациентов.

Коризалию назначали по 1 таблетке каждый час в течение первого дня (но не более 12 таблеток в сутки) и по 1 таблетке каждые 2 часа в последующие дни (таблетки необходимо было рассасывать). Антигистаминные и сосудосуживающие препараты использовали в возрастных дозировках. Курс лечения составлял от 5 до 14 дней. У детей с ОР он длился в среднем 7 дней, с АР — 14 дней.

Балльную оценку основных симптомов ринита во всех подгруппах проводили на 3, 7 и 14-й день терапии. После окончания лечения наблюдение за пациентами продолжалось еще в течение 2 недель.

При обследовании использовались: анкетирование (анамнез заболевания, аллергоанамнез), клинические методы исследования (симптомы в динамике, дневник пациента), индивидуальная регистрационная карта, ринофарингоскопия, методы функциональной диагностики (компьютерная бронхофонография (КБФГ) с использованием прибора «ПАТТЕРН-01» (Москва, Россия), риноманометрия на приборе «Ринолан» (Санкт-Петербург, Россия)), а также исследование цилиарной активности — сахаринный тест по общепринятой методике с использованием пищевого сахарозаменителя на основе сахара (Milford Suss), щеточная биопсия по методике Е. А. Ружицкой с применением микроскопа с рабочим увеличением  $\times 400$  и  $\times 1000$ . Морфометрический анализ и подсчет частоты биения ресничек эпителия проводили с помощью компьютерной программы MMC MultiMeter (Санкт-Петербург, Россия).

На протяжении всего периода наблюдения ежедневно в индивидуальной регистрационной карте оценивали состояние носового дыхания (заложенность носа в течение суток), выделения из носа и их характер, чихание, зуд в полости носа в баллах от 0 до 3: 0 баллов — симптом отсутствует; 1 балл — симптом кратковременный, не влияет на образ жизни; 2 балла — симптом наблюдается в течение суток, оказывает умеренное влияние на обычный образ жизни; 3 балла — симптом носит выраженный характер в течение суток, ухудшает состояние и мешает заниматься повседневными делами.

КБФГ проводили исходно и на 7-й день терапии. Компьютерная бронхофонограмма — это графическое изображение акустических звуков, регистрируемых при дыхании. Метод КБФГ основан на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов и позволяет зафиксировать временную кривую акустического шума, возникающего при дыхании через рот или через нос, с последующей математической обработкой. Частота колебаний дыхательных шумов определяется в пределах от 0 до 12,4 кГц с дальнейшим расчетом «акустической» работы дыхания как эквивалента работы легких, затрачиваемой на совершение акта дыхания, в мкДж [2]. Применение КБФГ дает возможность расширить функциональную оценку верхних и нижних дыхательных путей, получаемую рутинными методами обследования, а также точно оценить тяжесть

Малявина Ульяна Станиславовна — к. м. н., врач-оториноларинголог Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: imfarber@gmail.com

Озерская Ирина Владимировна — аспирант кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: imfarber@gmail.com

Фарбер Ирина Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: imfarber@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 54)

течения ринита, который может привести к обструкции нижних дыхательных путей. Данный метод позволяет оценить действие проводимой терапии как на верхние, так и на нижние дыхательные пути. Сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне от 0,2 кГц до 12,6 кГц. Выделяются три зоны частотного спектра: 0,2–1,2 кГц — низкочастотный диапазон, 1,2–5,0 кГц — средние и более 5,0 кГц — высокие частоты.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q2), 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли показатели частоты в процентах.

Перед сравнительным анализом количественных данных в исследуемых подгруппах определяли вид их распределения (тест Колмогорова — Смирнова).

Для оценки различий при нормальном распределении данных применяли метод параметрической статистики — t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных использовали метод непараметрической статистики — U-тест Манна — Уитни. Различия между показателями, изменявшимися в динамике, оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или его непараметрического аналога — критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий устанавливали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 74 пациента завершили курс лечения со значительным клиническим облегчением всех симптомов ОР и АР.

У детей с ОР исходная выраженность симптомов в подгруппах 1А и 1В была сходной (рис. 1, 2). В подгруппе 1В с начала лечения было разрешено при необходимости использовать сосудосуживающие препараты — от 1 до 3 раз в день в течение 2–5 дней.

Через 3 дня в подгруппах пациентов с ОР наблюдалось достоверное снижение выраженности объективных и субъективных симптомов (выделения из носа, чихание, зуд в полости носа, затруднение носового дыхания) (см. рис. 1, 2). У половины детей к 3-му дню терапии все симптомы исчезли (табл. 1). В подгруппе 1В 13 (65,0%) детей, получавших сосудосуживающие препараты, через 3 дня отказались от их использования в связи с облегчением всех клинических симптомов и продолжили лечение Коризалией.

Через 7 дней от начала лечения в подгруппе детей с ОР, получавших Коризалию в сочетании с сосудосуживающими препаратами, симптомы в основном купировались (см. рис. 1, 2, табл. 1).

На 14-й день наблюдения только у 3 из 20 (15,0%) пациентов подгруппы 1В сохранялось умеренное затруднение носового дыхания (см. рис. 1, 2, табл. 1).

Контроль через неделю после окончания терапии показал, что все пациенты группы ОР чувствовали себя хорошо, симптомы не возобновлялись, жалоб не отмечалось. На фоне терапии ОР с включением Коризалии обострений или развития лор-осложнений не наблюдалось.

При анализе анамнестических данных детей с АР особое внимание уделяли отягощенной наследственности по

аллергическим заболеваниям, она имела место у 30 (85,7%) пациентов. Выявлено, что 27 (77,1%) детей ранее неоднократно получали длительные курсы антигистаминных препаратов с умеренно положительным эффектом.

Через 3 дня у пациентов с АР в обеих подгруппах отмечалось статистически значимое снижение выраженности объективных и субъективных симптомов. Терапевтический эффект изолированного применения Коризалии был сопоставим с эффектом комбинированной терапии. Уже через 3 дня полное отсутствие объективных и субъективных симптомов аллергического ринита было отмечено у 47,0% пациентов подгруппы монотерапии. А на 14-й день доля пациентов с АР с полным исчезновением симптомов в этой подгруппе превысила 80%. При этом выделения из носа, чихание, зуд в полости носа купировались у всех пациентов подгруппы 2А, «блокада» носового дыхания — у 14 из 17 (82,4%) (рис. 3, 4, см. табл. 1).

У 7 (20,0%) пациентов с АР к концу лечения сохранялось умеренное затруднение носового дыхания. При этом у троих из этих детей было выявлено сильное искривление перегородки носа, а у других 4 пациентов отмечались среднетяжелое течение АР, эпизоды обструкции в анамнезе.

Если симптомы АР исчезали быстро, в течение первой недели применения Коризалии, то положительный эффект наблюдался в последующие 2–3 недели. У 24 (68,6%) детей клинический эффект сохранялся через 10–14 дней после проведенной терапии.

Таким образом, выявлено отчетливое влияние на клинические симптомы у пациентов с АР и ОР использования

Рис. 1. Динамика клинических проявлений у пациентов с острым инфекционным ринитом на фоне монотерапии Коризалией (подгруппа 1А)

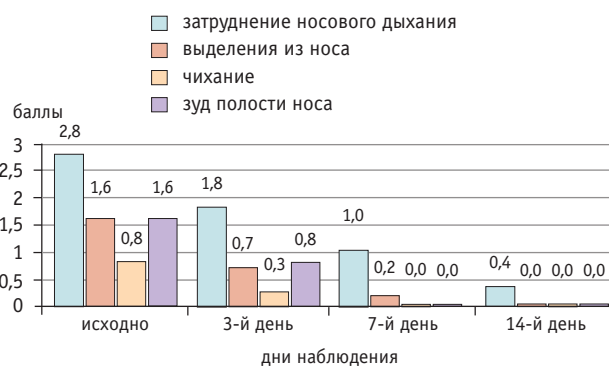
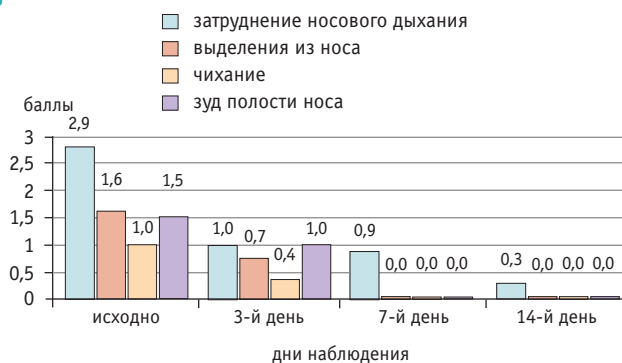


Рис. 2. Динамика клинических проявлений у пациентов с острым инфекционным ринитом на фоне терапии Коризалией в сочетании с сосудосуживающими препаратами (подгруппа 1В)





Эффективность лечения детей с острым и аллергическим ринитом при применении Коризалии в качестве монотерапии и в комбинации с сосудосуживающими и антигистаминными препаратами (количество пациентов с купированием симптомов)

Клинические симптомы	Дни наблюдения								
	3-й			7-й			14-й		
	абс.	%	p	абс.	%	p	абс.	%	p
<b>Подгруппа 1А: ОР, Коризалия (n = 19)</b>									
«Блокада» носового дыхания	8	42,1	$P_{1-3} = 0,054$	10	52,6	$P_{1-7} = 0,0234$ $P_{3-7} = 0,5267$	15	78,9	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0074$ $P_{7-14} = 0,0429$
Выделения из носа	11	57,9	$P_{1-3} = 0,0070$	16	84,2	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,1654$	19	100,0	$P_{1-14} = 0,00001$ $P_{3-14} = 0,0008$ $P_{7-14} = 0,0313$
Чихание	12	63,2	$P_{1-3} = 0,0070$	19	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,05$	19	100,0	$P_{1-14} = 0,00001$ $P_{3-14} = 0,0008$ $P_{7-14} -$
Зуд в полости носа	13	68,4	$P_{1-3} = 0,0070$	19	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,044$	19	100,0	$P_{1-14} = 0,00001$ $P_{3-14} = 0,0008$ $P_{7-14} -$
<b>Подгруппа 1В: ОР, Коризалия + сосудосуживающие препараты (n = 20)</b>									
«Блокада» носового дыхания	11	55,0	$P_{1-3} = 0,0131$	12	60,0	$P_{1-7} = 0,0070$ $P_{3-7} = 0,7505$	17	85,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0480$ $P_{7-14} = 0,1654$
Выделения из носа	12	60,0	$P_{1-3} = 0,0070$	20	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,046$	20	100,0	$P_{1-14} = 0,00001$ $P_{3-14} = 0,0008$ $P_{7-14} -$
Чихание	13	65,0	$P_{1-3} = 0,0035$	20	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,1021$	20	100,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,01$ $P_{7-14} -$
Зуд в полости носа	14	70,0	$P_{1-3} = 0,0017$	20	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,0155$	20	100,0	$P_{1-14} = 0,00001$ $P_{3-14} = 0,0057$ $P_{7-14} -$
<b>Подгруппа 2А: АР, Коризалия (n = 17)</b>									
«Блокада» носового дыхания	8	47,0	$P_{1-3} = 0,049$	11	64,7	$P_{1-7} = 0,0070$ $P_{3-7} = 0,2045$	14	82,4	$P_{1-14} = 0,0017$ $P_{3-14} = 0,045$ $P_{7-14} = 0,5090$
Выделения из носа	9	52,9	$P_{1-3} = 0,0234$	12	70,6	$P_{1-7} = 0,0070$ $P_{3-7} = 0,05$	17	100,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0234$ $P_{7-14} = 0,049$
Чихание	9	52,9	$P_{1-3} = 0,0234$	17	100,0	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,0234$	17	100,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0234$ $P_{7-14} -$
Зуд в полости носа	9	52,9	$P_{1-3} < 0,05$	17	100,0	$P_{1-7} < 0,05$ $P_{3-7} < 0,05$	17	100,0	$P_{1-14} < 0,05$ $P_{3-14} < 0,05$ $P_{7-14} -$
<b>Подгруппа 2В: АР, Коризалия + антигистаминные препараты (n = 18)</b>									
«Блокада» носового дыхания	7	38,9	$P_{1-3} < 0,05$	12	66,7	$P_{1-7} < 0,05$ $P_{3-7} < 0,05$	14	77,8	$P_{1-14} < 0,05$ $P_{3-14} < 0,05$ $P_{7-14} < 0,05$
Выделения из носа	8	44,4	$P_{1-3} < 0,05$	11	61,1	$P_{1-7} < 0,05$ $P_{3-7} < 0,05$	18	100,0	$P_{1-14} < 0,05$ $P_{3-14} < 0,05$ $P_{7-14} < 0,05$
Чихание	10	55,6	$P_{1-3} = 0,0234$	13	72,2	$P_{1-7} = 0,0003$ $P_{3-7} = 0,0234$	18	100,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0234$ $P_{7-14} -$
Зуд в полости носа	10	55,6	$P_{1-3} = 0,0234$	13	72,2	$P_{1-7} = 0,0035$ $P_{3-7} = 0,3378$	18	100,0	$P_{1-14} = 0,0003$ $P_{3-14} = 0,0234$ $P_{7-14} = 0,01$

Рис. 3. Динамика клинических проявлений у пациентов с аллергическим ринитом на фоне монотерапии Коризалией (подгруппа 2А)

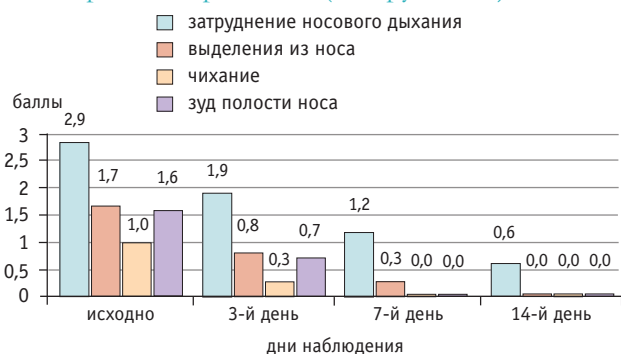
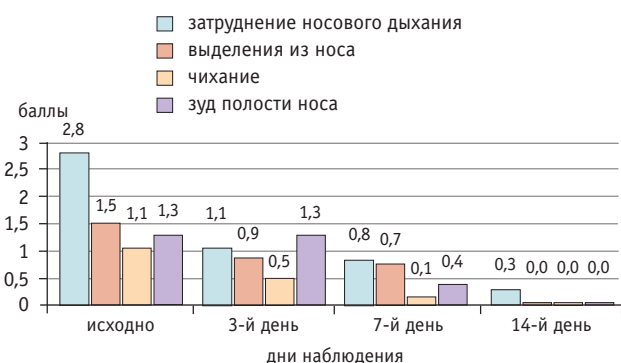


Рис. 4. Динамика клинических проявлений у пациентов с аллергическим ринитом на фоне терапии Коризалией в сочетании с антигистаминными препаратами (подгруппа 2В)



Коризалии как в монотерапии, так и в сочетании с антигистаминными и сосудосуживающими препаратами. Эффективность лечения подтверждалась результатами объективного осмотра оториноларинголога и субъективной оценкой самих детей и их родителей.

При передней риноскопии на 7-й день терапии у детей с положительным эффектом лечения — у 31 (79,5%) ребенка с ОР и у 28 (80,0%) с АР — было выявлено уменьшение или отсутствие отека и гиперемии слизистой оболочки носа, а также водянистых выделений из носа.

Исходно при проведении КБФГ у всех детей с ОР акустический компонент работы дыхания (АКРД) в низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) превышал опорные показатели (46,2 ± 17,8 мкДж) в 2,6 раза в подгруппе 1А (120,1 ± 10,5 мкДж) и в 2,0 раза в подгруппе 1В (90,6 ± 30,5 мкДж), что характерно для назальной обструкции. В высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) показатели нормы АКРД (0,14 ± 0,05) были повышены у 16 (41,0%) детей с ОР при отсутствии клинических симптомов бронхообструктивного синдрома, что свидетельствовало о латентной бронхообструкции и бронхиальной гиперреактивности [2].

На 7-й день терапии Коризалией у детей с ОР было отмечено снижение АКРД как в низкочастотном диапазоне (в подгруппе 1А со 120,1 ± 10,5 мкДж до 113,4 ± 19,3 мкДж (p < 0,01) и в подгруппе 1В с 90,6 ± 30,5 мкДж до 66,6 ± 10,4 мкДж — практически до опорных показателей (p < 0,03)), так и в высокочастотном (в подгруппе 1А с 0,15 ± 0,08 мкДж до 0,08 ± 0,03 мкДж (p < 0,001), в подгруппе 1В с 0,16 ± 0,06 мкДж до 0,10 ± 0,02 мкДж (p < 0,01)).

У детей с АР АКРД исходно превышал норму в низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) в 3,2 раза в подгруппе 2А (147,8 ± 12,5 мкДж) и в 4,3 раза в подгруппе 2В (200,7 ± 10,5 мкДж). В высокочастотном диапазоне (5,0–12,6 кГц) АКРД у детей с АР также был выше опорных показателей — в 1,6 раза в подгруппе 2А (0,22 ± 0,08 мкДж) и в 2,4 раза в подгруппе 2В (0,34 ± 0,23 мкДж). Среди детей с АР у 27 (77,1%) пациентов АКРД в зоне высоких частот (> 5,0 кГц) превышал 0,2 мкДж. У этих детей отмечали отягощенный аллергологический анамнез, повторные эпизоды обструкции в анамнезе; они получали курсы антигистаминных препаратов, в анамнезе — антибактериальную терапию, бронхолитики. Значения АКРД более 0,2 мкДж свидетельствовали о повышенном риске развития бронхиальной астмы.

На 7-й день терапии Коризалией у детей с АР наблюдалось снижение АКРД как в низкочастотном диапазоне (в подгруппе 2А со 147,8 ± 12,5 мкДж до 116,6 ± 9,3 мкДж (p < 0,001), в подгруппе 2В с 200,7 ± 10,5 мкДж до 105,6 ± 8,1 мкДж (p < 0,001)), так и в высокочастотном (в подгруппе 2А с 0,22 ± 0,08 мкДж до 0,15 ± 0,03 мкДж (p < 0,05), в подгруппе 2В с 0,34 ± 0,23 мкДж до 0,20 ± 0,03 мкДж (p < 0,01)). В высокочастотном диапазоне у 3 (8,6%) детей с АР АКРД оставался повышенным (0,21 ± 0,04 мкДж), что говорило о сохранении бронхиальной гиперреактивности и легкой обструкции нижних дыхательных путей. Именно у этих пациентов имелись эпизоды обструкции в анамнезе и повышенный риск развития бронхиальной астмы.

Таким образом, через 7 дней от начала приема Коризалии статистически значимое улучшение показателей АКРД как в низкочастотном, так и в высокочастотном диапазоне было зафиксировано у детей обеих групп — с АР и ОР.

Исследование двигательной активности цилиарного эпителия проводилось у 22 пациентов — 6 детей с ОР и 16 детей с АР. У пациентов с ОР в первые 5 дней заболевания отмечались грубые нарушения двигательной активности назального цилиарного эпителия: снижение частоты биения ресничек (ЧБР) вплоть до полной их неподвижности, резкое уменьшение количества эпителиальных клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия вплоть до полного их отсутствия. Медиана ЧБР составила 1,50 (0–4,1) Гц (в норме ЧБР на нижней носовой раковине должна быть в пределах 6–10 Гц). Доля эпителиальных клеток с подвижными ресничками в пласте эпителия равнялась 0–5% (в норме > 80%). При исследовании транспортной функции слизистой оболочки носа время сахаринового теста составило 22,3 ± 12,1 минуты (в норме — 8,8 ± 4,9 минуты).

Через 7 дней от начала приема Коризалии у детей с ОР медиана ЧБР повысилась до 4,25 (2,5–8,0) Гц. Доля эпителиальных клеток с подвижными ресничками увеличилась (≤ 10%). Время сахаринового теста уменьшилось до 12,5 ± 7,4 минуты.

У 15 из 39 (38,5%) больных группы ОР материал, полученный с нижней носовой раковины до начала лечения, был представлен отдельными клетками и группами клеток, отсутствовал цельный пласт эпителия, что могло указывать на повреждение слизистой оболочки вследствие ОРВИ.

Таким образом, в остром периоде ОРВИ имеет место существенное уменьшение ЧБР и количества подвижных клеток вплоть до полного их отсутствия в соскобе. В динамике на фоне включения в терапию таблеток Коризалия ЧБР увеличивается; доля клеток с подвижными ресничками в пласте несколько возрастает, но остается ниже нормы. Через 7 дней полного восстановления назального эпителия

не происходит. Транспортная функция эпителия по данным сахариногового теста улучшается.

У детей с АР также исходно отмечено угнетение двигательной активности цилиарного эпителия, но не столь выраженное, как при ОР. Медиана ЧБР составила 5,5 (2,0–10,0) Гц. Доля эпителиальных клеток с подвижными ресничками в среднем равнялась 16%. Время сахариногового теста составляло  $19,0 \pm 11,2$  минуты.

Через 7 дней от начала приема Коризалии у детей с АР медиана ЧБР была равна 3,8 (1,8–9,4) Гц. Доля эпителиальных клеток с подвижными ресничками составила в среднем 10%. Время сахариногового теста уменьшилось до  $14,1 \pm 7,3$  минуты. Существенных отличий в двигательной активности эпителия не отмечалось. Таким образом, при АР нарушения со стороны цилиарного эпителия более стабильны. Добавление таблеток Коризалия

в схему терапии ОР и АР обуславливает бережное отношение к слизистой.

По данным риноманометрии в начале исследования зафиксировано ухудшение проходимости носовых ходов в подгруппах: 1А — до 46,9% от нормы суммарного потока, 1В — до 47,6%, 2А — до 50,3%, 2В — до 52,6%. Улучшение показателей наблюдалось уже к 3-му дню исследования и было более быстрым у детей с ОР (табл. 2). На фоне монотерапии Коризалией у всех 74 детей, участвовавших в исследовании, отмечались увеличение суммарного потока, а также снижение суммарного сопротивления — проходимость носовых ходов к окончанию лечения увеличилась в 2 раза.

К 7-му дню на фоне приема препарата Коризалия проходимость носовых ходов у большинства детей с ОР и АР приблизилась к показателям нормы (см. табл. 1). У всех детей улучшилась проходимость справа и слева и снизилось

Таблица 2

Показатели риноманометрии у детей с острым инфекционным ринитом и аллергическим ринитом ( $M \pm m$ )

Подгруппы, P	Воздушные потоки, см <sup>3</sup> /с			Суммарное сопротивление, Па/см <sup>3</sup> /с	Доля от нормы суммарного потока, %
	суммарный	правый	левый		
Начальное измерение					
1А	304,9 ± 61,3	163,8 ± 55,4	117,4 ± 76,1	0,31 ± 0,12	46,9 ± 13,9
1В	309,4 ± 43,7	153,6 ± 106,4	94,2 ± 66,3	0,36 ± 0,19	47,6 ± 13,7
2А	326,9 ± 53,8	130,2 ± 38,7	146,6 ± 84,7	0,42 ± 0,17	50,3 ± 23,6
2В	341,9 ± 56,7	143,2 ± 96,4	103,2 ± 68,3	0,40 ± 0,20	52,6 ± 18,6
P <sub>1А-1В</sub>	0,388	0,706	0,310	0,326	0,371
P <sub>1А-2А</sub>	<b>0,032</b>	<b>0,024</b>	0,258	<b>0,023</b>	0,416
P <sub>1А-2В</sub>	0,232	0,413	0,583	<b>0,050</b>	0,835
P <sub>1В-2А</sub>	<b>0,001</b>	0,361	<b>0,036</b>	0,299	0,922
P <sub>1В-2В</sub>	0,620	0,748	0,675	0,521	0,184
P <sub>2А-2В</sub>	<b>0,002</b>	0,579	<b>0,050</b>	0,733	0,261
3-й день					
1А	529,7 ± 210,0	173,4 ± 47,2	217,4 ± 76,1	0,31 ± 0,12	81,5 ± 23,9
1В	538,7 ± 145,8	188,6 ± 68,9	292,6 ± 102,8	0,33 ± 0,09	82,9 ± 24,6
2А	438,8 ± 123,5	249,2 ± 51,6	257,0 ± 107,2	0,32 ± 0,18	67,5 ± 29,2
2В	486,8 ± 116,4	212,2 ± 35,8	277,6 ± 98,2	0,29 ± 0,06	74,9 ± 26,3
P <sub>1А-1В</sub>	0,120	0,217	<b>0,012</b>	0,359	0,745
P <sub>1А-2А</sub>	0,868	<b>&lt; 0,001</b>	0,186	0,805	0,116
P <sub>1А-2В</sub>	0,429	<b>0,002</b>	<b>0,037</b>	0,580	0,902
P <sub>1В-2А</sub>	<b>0,024</b>	<b>0,003</b>	0,291	0,749	0,413
P <sub>1В-2В</sub>	0,256	0,182	0,640	<b>&lt; 0,001</b>	0,903
P <sub>2А-2В</sub>	0,172	<b>0,012</b>	0,530	0,507	0,480
7-й день					
1А	643,3 ± 114,4	308,3 ± 98,8	377,7 ± 114,4	0,15 ± 0,07	98,9 ± 34,8
1В	752,5 ± 143,9	302,2 ± 61,7	383,8 ± 49,6	0,24 ± 0,05	115,8 ± 26,7
2А	631,8 ± 173,5	394,2 ± 49,6	378,4 ± 142,4	0,18 ± 0,04	97,2 ± 45,3
2В	623,3 ± 117,4	388,3 ± 77,8	365,7 ± 109,4	0,25 ± 0,07	95,9 ± 27,8
P <sub>1А-1В</sub>	0,824	0,816	0,828	<b>&lt; 0,001</b>	0,471
P <sub>1А-2А</sub>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	0,986	<b>0,050</b>	<b>0,050</b>
P <sub>1А-2В</sub>	0,588	<b>0,007</b>	0,736	<b>&lt; 0,001</b>	0,700
P <sub>1В-2А</sub>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,874	<b>&lt; 0,001</b>	0,139
P <sub>1В-2В</sub>	0,486	<b>&lt; 0,001</b>	0,504	0,606	0,191
P <sub>2А-2В</sub>	<b>&lt; 0,001</b>	0,776	0,705	<b>0,001</b>	<b>0,050</b>

суммарное сопротивление потоку воздуха, проходящего через носовые ходы, что свидетельствовало об уменьшении назальной обструкции.

### Выводы

Комплексный гомеопатический препарат Коризалия — эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения как инфекционных, так и аллергических ринитов.

При передней риноскопии с первых дней терапии с включением таблеток Коризалия у 80% детей с ОР и АР выявлялось отсутствие или существенное уменьшение отека, гиперемии слизистой оболочки носа, а также ринореи. Доля детей, у которых к моменту окончания лечения (7–14-й день) полностью купировались клинические симптомы, при ОР составила 82,0% (32 пациента), а при АР — 80,0% (28 пациентов). Клинический эффект к 3-му дню терапии характеризовался восстановлением носового дыхания, уменьшением отека слизистой оболочки носа и слизистого отделяемого из носа, исчезновением таких симптомов, как чихание, зуд в полости носа, слезотечение.

Установлена статистически значимая клиническая эффективность Коризалии при АР как в монотерапии, так и в комбинации с антигистаминными препаратами.

Дополнительное использование сосудосуживающих препаратов в первые 3 дня у детей с ОР позволяет быстрее достигнуть результатов. При комбинированной терапии Коризалией с сосудосуживающими препаратами 65,0% детей с ОР через 3 дня отказались от них в связи со значительным

уменьшением (более чем на 50%) всех основных симптомов ринита и продолжили лечение Коризалией.

При проведении КБФГ выявлено, что у детей обеих групп нарушение носового дыхания сопровождалось изменениями в низкочастотном диапазоне, а у 41,0% (n = 16) пациентов в группе с ОР и 77,1% (n = 27) в группе с АР констатировались легкая бронхообструкция и бронхиальная гиперреактивность (при отсутствии клинических симптомов бронхообструктивного синдрома). Улучшение показателей КБФГ при терапии Коризалией отмечалось в обеих группах детей во всех частотных диапазонах.

Все пациенты завершили курс лечения, никто из них не отказался от приема Коризалии, побочных эффектов не отмечалось ни в одной подгруппе, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата при его изолированном применении и сочетанном использовании с сосудосуживающими и антигистаминными средствами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Коризалии в терапии острого (ОР) и обострений аллергического ринита (АР) способствует повышению клинического эффекта лечения и улучшению самочувствия пациентов, а также безопасно и хорошо переносится. Это позволяет рекомендовать Коризалию как самостоятельную, так и в сочетании с традиционными методами терапии ОР и обострений АР у детей. Включение в терапию ОР таблеток Коризалия предполагает предупреждение развития лор-осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Fenne H. A., Батырева О. В., Малышев В. С., Утюшева М. Г. и др. Волнообразное течение бронхиальной астмы. Терапия обострений // Трудный пациент. 2007. № 5 (2). С. 43–46. [Geppe N. A., Batyreva O. V., Malyshev V. S., Utyusheva M. G., Starostina L. S. Volnoobraznoe techenie bronkhial'noi astmy. Terapiya obostrenii. Trudnyi patsient. 2007; 5(2): 43–6. (in Russian)]
2. Fenne H. A., Малышев В. С. Компьютерная бронхография респираторного цикла. М.: Медиа Сфера, 2016. 108 с. [Geppe N. A., Malyshev V. S. Komp'yuternaya bronkhografiya respiratornogo tsikla. M.: Media Sfera; 2016. 108 s. (in Russian)]
3. Fenne H. A., Старостина Л. С., Батырева О. В., Фарбер И. М. и др. Взгляд педиатра на ринит у детей. Подход к терапии деконгестантами // Рус. мед. журн. Педиатрия. 2013. № 21 (2). С. 66–71. [Geppe N. A., Starostina L. S., Batyreva O. V., Farber I. M., Ozerskaya I. V., Malyavina U. S. Vzglyad peditra na rinit u detei. Podkhod k terapii dekonjestantami. Russkii meditsinskii zhurnal. Peditriya. 2013; 21(2): 66–71. (in Russian)]
4. Fenne H. A., Фарбер И. М., Др. Амит Джейн. К вопросу о взаимосвязи аллергического ринита с бронхиальной астмой и методах его терапии // Доктор.Ру. 2008. № 5 (42). С. 29–34. [Geppe N. A., Farber I. M., Dr. Amit Dzhein. K voprosu o vzaimosvyazi allergicheskogo rinita s bronkhial'noi astmoi i metodakh ego terapii. Doktor.Ru. 2008; 5(42): 29–34. (in Russian)]
5. Карпова Е. П., Тулупов Д. А., Усень Л. И., Божатова М. П. Возможности симптоматической терапии круглогодичного аллерги-

- ческого ринита у детей // Участковый педиатр. 2010. № 2. С. 8–9. [Karпова E. P., Tulupov D. A., Usenya L. I., Bozhatova M. P. Vozmozhnosti simptomaticheskoi terapii kruglogodichnogo allergicheskogo rinita u detei. Uchastkovyi peditr. 2010; 2: 8–9. (in Russian)]
6. Лопатин А. С., Овчинников А. Ю., Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consilium Medicum. 2003. № 5 (4). С. 219–222. [Lopatin A. S., Ovchinnikov A. Yu., Svistushkin V. M., Nikiforova G. N. Topicheskie preparaty dlya lecheniya ostrogo i khronicheskogo rinita. Consilium Medicum. 2003; 5(4): 219–22. (in Russian)]
7. Овчинников А. Ю. Место сосудосуживающих препаратов в комплексном лечении симптомов острого насморка // Мед. вестн. 2009. № 1–2. С. 470–471. [Ovchinnikov A. Yu. Mesto sosudosuzhivayushchikh preparatov v kompleksnom lechenii simptomov ostrogo nasmorka. Meditsinskii vestnik. 2009; 1–2: 470–1. (in Russian)]
8. Ревакина В. А., Дайхес Н. А., Fenne H. A., ред. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015. 80 с. [Revyakin V. A., Daikhes N. A., Geppe N. A., red. RADAR. Allergicheskii rinit u detei: rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite. M.: Original-maket; 2015. 80 s. (in Russian)]
9. Chibeni S. S. Hahnemann and the explanation of the homeopathic phenomenon // JAИH. 2001. Vol. 94. N 4. P. 222–6. ■

Библиографическая ссылка:

Geppe N. A., Farber I. M., Ozerskaya I. V., Malyavina U. S., Malyshev V. S., Bukharov D. G. Использование препарата Коризалия у детей с острым инфекционным и персистирующим аллергическим ринитом // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133). С. 54–60.

Citation format for this article:

Geppe N. A., Farber I. M., Ozerskaya I. V., Malyavina U. S., Malyshev V. S., Bukharov D. G. The Use of Coryzalia in Children with Acute Infectious or Persistent Allergic Rhinitis. Doctor.Ru. 2017; 4(133): 54–60.





# Диагностика и выбор лечебной смеси при аллергии к белкам коровьего молока. Обзор клинических рекомендаций

Л. С. Намазова-Баранова<sup>1,2</sup>, С. Г. Макарова<sup>1</sup>, Г. А. Новик<sup>3</sup>, Е. А. Вишнёва<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

**Цель статьи:** ознакомление широкого круга педиатров и врачей других специальностей с актуальными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ).

**Основные положения.** Белки коровьего молока (БКМ) — основные клинически значимые аллергены у детей первого года жизни. Раннее начало и правильное лечение АБКМ позволяют значительно улучшить ее прогноз и предотвратить дальнейшее развитие у ребенка более тяжелых аллергических заболеваний.

Основа диагностики при АБКМ — тщательно собранный аллергологический анамнез. При необходимости применяются диагностическая диета и диагностическое введение продукта, содержащего БКМ. Уровни специфических IgE к БКМ и их фракциям, а также результаты кожных проб имеют вспомогательное значение в диагностике IgE-опосредованных форм АБКМ и трактуются в контексте анамнеза.

Единственным эффективным методом лечения АБКМ является полная элиминация продуктов, содержащих БКМ, а также молока других животных на срок не менее 6 (в тяжелых случаях — 12–18) месяцев. При необходимости искусственного или смешанного вскармливания рекомендовано использовать только смеси на основе высокогидролизованых белков или аминокислот.

**Заключение.** Следование алгоритмам ведения детей с АБКМ, изложенным в актуальных клинических рекомендациях, определяет эффективность лечения этого распространенного заболевания.

**Ключевые слова:** дети, аллергия на белки коровьего молока, пищевая аллергия, смеси на основе высокогидролизованного молочного белка, аминокислотные смеси, безмолочная диета.

## Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Choice of Formula. Review of Clinical Guidelines

L. S. Namazova-Baranova<sup>1,2</sup>, S. G. Makarova<sup>1</sup>, G. A. Novik<sup>3</sup>, E. A. Vishneva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center for Children's Health, Russian Ministry of Health, Moscow

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>3</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health

**Objective of the Paper:** To inform a wide range of pediatricians and other specialists about current clinical guidelines on medical care for babies with cow's milk protein allergy (CMPA).

**Key points:** Cow's milk proteins (CMP) are the main clinically significant allergens affecting babies during the first year of life. Early initiation of appropriate treatment significantly improves the prognosis of children with CMPA and prevents the development of more severe allergic disorders later on. The diagnosis of CMPA is based on a careful and complete allergy history. When necessary, a diagnostic diet is administered, with the introduction for diagnostic purposes of a CMP-containing food. Levels of specific IgE antibodies to CMP, and their fractions, as well as skin test parameters, are used as supportive diagnostic markers in the detection of IgE-mediated CMPA and should be interpreted together with clinical data. Complete elimination of foods containing CMP, and of the milk of other animals, for at least 6 months (12 to 18 months in severe cases) is the only effective treatment for CMPA. Babies who are bottle-fed or receive mixed feeding should be given only extensively hydrolyzed milk protein formulas or amino acid-based formulas.

**Conclusion:** Management protocols provided in current clinical guidelines on CMPA in babies help to achieve successful treatment of this common disorder.

**Keywords:** babies, cow's milk protein allergy, food allergy, extensively hydrolyzed milk protein formulas, amino acid-based formulas, milk-free diet.

Известно, что в большинстве случаев пищевая аллергия представляет собой первое проявление аллергического заболевания. При этом наиболее значимыми аллергенами раннего возраста являются белки коровьего молока (БКМ). Согласно данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (англ. European Society for Paediatric Gastroenterology

Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) приходится на первый год жизни, у грудных детей она развивается в 2–3% случаев [24]. У детей первого года жизни частота аллергии на молочный белок, по данным опроса (self-reported point prevalence), составляет 4,2%, у детей 2–5 лет — 3,75% (EAACI, 2014) [26], при этом частота выявления sIgE

Вишнёва Елена Александровна — к. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России. 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. E-mail: vishneva@nzs.d.ru

Макарова Светлана Геннадиевна — д. м. н., профессор, заведующая отделом профилактической педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России. 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. E-mail: sm27@yandex.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России — директор НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. E-mail: namazova@nczd.ru

Новик Геннадий Айзикович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ga\_novik@mail.ru



к этому белку составляет в данных возрастных группах 1,6% и 6,8% соответственно [26].

В настоящее время профессиональные сообщества врачей во всем мире создают национальные и международные рекомендации по ведению детей с различными заболеваниями, основанные на результатах хорошо спланированных сравнительных исследований, многолетних наблюдений за большими группами больных, а также на данных метаанализов различных работ, посвященных одной теме. Этот принцип дает возможность сформулировать наиболее эффективные подходы к диагностике и лечению болезни, а следование таким рекомендациям позволяет врачам избежать ошибок в ведении пациентов и добиться положительного результата лечения у максимального количества больных.

Так, при АБКМ рано начатое и правильно проводимое лечение значительно улучшает прогноз заболевания [1, 19, 24, 26]; по мнению ведущих специалистов, оно может прервать так называемый атопический марш, т. е. предотвратить дальнейшее развитие у ребенка более тяжелых аллергических заболеваний [24].

Актуальные подходы к диагностике и лечению пищевой аллергии, в том числе АБКМ, основанные на данных доказательной медицины, представлены в международных согласительных документах Всемирной Аллергологической Организации (WAO) [19], Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [24], Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) [26]. Союзом педиатров России также разработаны рекомендации по ведению детей с АБКМ, которые основаны на международных согласительных документах и многолетнем опыте отечественных педиатров по лечению детей с данным заболеванием и, как международные рекомендации, сформированы с позиций доказательной медицины [3]. При создании подобных документов группы экспертов — специалистов в соответствующей области медицины рассматривают имеющиеся к настоящему времени результаты исследований с учетом уровней их достоверности (от I уровня для метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и систематических обзоров РКИ до V уровня для экспертного консенсусного мнения либо клинического опыта авторитетного специалиста) и градацией качества (силы) рекомендаций.

В 2016 г. Союзом педиатров России совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) были доработаны и представлены в Министерство здравоохранения РФ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с АБКМ, которые в настоящее время доступны на сайте Союза педиатров России [11]. Издана и печатная версия документа [10].

Согласно всем существующим согласительным документам по ведению детей с данным заболеванием, элиминационная (безмолочная) диета в случае наличия АБКМ у ребенка является и диагностическим, и лечебным методом и должна применяться уже на первом этапе оказания медицинской помощи. При грудном вскармливании безмолочная диета должна быть сформирована кормящей матерью. Ребенку первого года жизни, находящемуся на искусственном или смешанном вскармливании, должна быть подобрана смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Вместе с тем исследование по данным анкетирования врачей, проведенного в нескольких городах России, показало, что назначения педиатров по питанию

детей с АБКМ в 79% случаев не соответствуют подходам, общепринятым в настоящее время [6]. Самой распространенной практикой являлось назначение детям с АБКМ гипоаллергенных смесей на основе умеренно гидролизованного белка. Назначались также безлактозные смеси и смеси на основе козьего молока, которые согласно всем рекомендациям не должны применяться у детей с АБКМ [6].

**Целью** данной статьи является ознакомление широкого круга педиатров и врачей других специальностей с актуальными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с АБКМ, что в конечном счете должно повысить эффективность лечения этой категории больных. В статье в сокращенном виде представлены основные положения клинических рекомендаций по ведению детей с АБКМ, утвержденных Союзом педиатров России и согласованных Научным советом Министерства здравоохранения РФ в 2016 г.

Важно подчеркнуть, что рабочую группу по созданию представленных в статье клинических рекомендаций возглавили главы двух национальных профессиональных сообществ: председатель исполкома Союза педиатров России академик РАН А. А. Баранов; заместитель председателя исполкома Союза педиатров России (в настоящее время — председатель исполкома Союза педиатров России), президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА-UNEPSA) академик РАН Л. С. Намазова-Баранова; президент РААКИ академик РАН Р. М. Хаитов и первый вице-президент, генеральный директор РААКИ профессор Н. И. Ильина [11].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АБКМ — это патологическая реакция, вызванная употреблением продуктов, содержащих БКМ, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные реакции) или их сочетание — реакции смешанного типа).

Термин «непереносимость коровьего молока» не отражает патогенетических механизмов АБКМ и включает в себя такие нарушения, как непереносимость лактозы (лактазная недостаточность), что вносит путаницу в диагностику, а главное в лечение пациента. Поэтому применение этого термина в отношении иммунологически обусловленных реакций на продукты, содержащие БКМ, нецелесообразно [14].

Важно подчеркнуть, что согласно приведенному определению пищевая аллергия может протекать с участием как IgE-опосредованных реакций, так и клеточного иммунного ответа (не-IgE-опосредованных реакций). Это четко отражено и в современной классификации аллергических реакций на БКМ (табл. 1, 2).

## КЛАССИФИКАЦИЯ

В отечественном согласительном документе представлена классификация клинических проявлений АБКМ, предложенная WAO и основанная на клинко-иммунологическом принципе (см. табл. 1, 2) [19].

## ПЕРЕКРЕСТНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может выступать в качестве перекрестного аллергена, вызывая перекрестно-аллергические реакции у лиц с АБКМ, или являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Установлено, что более чем у 90% детей с АБКМ развиваются *перекрестные аллергические реакции к козьему и овечьему*

Таблица 1

**Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока [19]**

<p><b>I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)</b>                  А. Реакции немедленного типа                  В. Отсроченные реакции</p>
<p><b>II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции</b>                  А. Оральный аллергический синдром                  В. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа</p>
<p><b>III. IgE-опосредованные респираторные реакции</b>                  А. Астма или ринит после употребления в пищу молока                  В. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути</p>
<p><b>IV. IgE-опосредованные кожные реакции</b>                  А. Реакции немедленного типа                  1. Острая крапивница или отек                  2. Контактная крапивница                  В. Отсроченные реакции                  Атопический дерматит</p>

Примечание. В таблицах 1, 2 БКМ — белок коровьего молока.

Таблица 2

**Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока [19]**

<p><b>I. Атопический дерматит</b>                  А. Реакции немедленного типа                  В. Отсроченные реакции</p>
<p><b>II. Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции</b>                  Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                  Дисфагия (крикофарингеальный спазм)                  Пилороспазм                  Аллергический эозинофильный эзофагит                  Индуцированная БКМ энтеропатия                  Запоры                  Колики                  Индуцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит</p>
<p><b>III. Не-IgE-опосредованные респираторные реакции</b>                  Синдром Гейнера</p>

молоку. Известно, что α-лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца, а бычий сывороточный альбумин является причиной реакций на говядину и телятину при АБКМ.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА**

**Диагностика**

Важно отметить, что, несмотря на развитие методов аллергодиагностики, основой выявления причинно-значимого аллергена при пищевой аллергии является тщательный анализ анамнестических данных [1, 7, 9, 26]. Диагноз устанавливается исходя из данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов специфического аллерго-

логического обследования с пищевыми аллергенами, а также диетодиагностики (на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты и их возврата при диагностическом введении БКМ). При этом решающее значение придается анамнезу и диетодиагностике. При наличии четких анамнестических данных о развитии острых симптомов, жизнеугрожающей реакции, связанных с употреблением определенных продуктов, диагноз аллергии к БКМ может быть выставлен до получения результатов обследования.

*Детальный анамнез* — основная составляющая диагностики АБКМ.

Должны быть оценены:

- семейный анамнез;
- причинно-значимые аллергены (оцениваются с учетом высокой частоты аллергии на БКМ у детей раннего возраста);
- воспроизводимость реакции;
- наличие кофакторов;
- характер реакции (немедленного или замедленного типа);
- характер клинических симптомов и их тяжесть.

При *аллергологическом обследовании* должны быть использованы только стандартизованные методы [7, 16, 26, 31]. Кожное тестирование или оценка уровня специфических IgE могут быть выбраны в зависимости от наличия или отсутствия противопоказаний (к кожному тестированию). Важно помнить, что IgE-сенситизация к БКМ не всегда сопровождается клинической картиной аллергии к БКМ, результаты обследования должны рассматриваться в контексте анамнестических данных. В то же время отсутствие специфических IgE к БКМ не исключает диагноза АБКМ.

В случае анамнестических данных в пользу АБКМ и отрицательных результатов кожного тестирования, а также низких уровней специфических IgE дается заключение о не-IgE-опосредованной реакции.

*Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета* является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ.

При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли АБКМ назначается диагностическая безмолочная диета — из питания полностью исключаются продукты, содержащие белки коровьего молока, а также молока других млекопитающих, не допускается употреблять в пищу говядину (телятину). При грудном вскармливании все эти продукты исключаются из рациона матери.

Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины и должна быть достаточной, чтобы оценить уменьшение/исчезновение клинических симптомов. Она может колебаться от 7–10 дней у детей с реакциями немедленного типа до 2–4 недель у детей с отсроченными и хроническими реакциями [19, 24, 26].

При вероятности множественной пищевой аллергии на диагностический период назначается *диагностическая гипоаллергенная элиминационная диета*, при которой из рациона исключаются все подозреваемые продукты (в качестве основы можно порекомендовать диету № 5) [1, 4, 26]. В периоде ремиссии продукты вводятся в рацион поочередно, в постепенно возрастающих количествах, с обязательной регистрацией всех симптомов. Целесообразно ведение пищевого дневника.

*Диагностическое введение продукта.* Открытые и «слепые» провокационные пробы с пищевыми продуктами,

в том числе двойная слепая плацебо-контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики аллергии к БКМ, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы на территории Российской Федерации не сертифицированы, поэтому решающая роль в диагностике отводится методам диетодиагностики.

Диagnostическое введение продукта (Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Макарова, 2015) [7] проводят как на диагностическом этапе, так и на этапе расширения рациона. Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, и выраженность реакции). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала симптомы. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта также зависит от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 часов при реакциях немедленного типа до 2 суток при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводят в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — должны быть оценены как кожные и желудочно-кишечные, так и респираторные проявления аллергии.

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь с неиммунными формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу, а также с другими состояниями, в число которых входят:

- заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;
- непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая:
  - непереносимость лактозы;
  - мальабсорбция углеводов;
  - целиакия;
- токсические реакции на пищу:
  - бактериальной, вирусной или иной этиологии;
  - фармакологические;
- реакции на пищевые добавки и загрязнители;
- состояния, не всегда связанные с приемом пищи:
  - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
  - функциональные кишечные нарушения;
  - синдром раздраженной толстой кишки;
  - воспалительные заболевания кишечника.

Реакции на пищу неиммунного характера могут клинически не отличаться от проявлений АБКМ, возможно их сочетание с аллергическими реакциями. Так, непереносимость лактозы может встречаться как самостоятельное нарушение, но в ряде случаев вторичная лактазная недостаточность сопровождается АБКМ и служит проявлением аллергического поражения кишечника [1, 19, 24].

Развитие неиммунных реакций может быть связано с присутствием в молочных продуктах таких загрязнителей, как пестициды, фторсодержащие, хлорорганические соединения, сернистые соединения, антибиотики, продукты микробного метаболизма, грибки и т. д.

## ЛЕЧЕНИЕ

**Диетотерапия.** Этиологическим лечением АБКМ является исключение из питания всех продуктов, содержащих БКМ, а также говядины (телятины). В случаях легких проявлений аллергии к БКМ безмолочная диета может применяться в качестве монотерапии.

Соблюдение элиминационной диеты должно сопровождаться мониторингом показателей физического развития ребенка.

При АБКМ у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме. Из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, а также говядина (телятина). Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион, назначаются препараты кальция (например, в дозе 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и улучшения витаминно-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

Диетотерапия при АБКМ у детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, требует подбора специализированных смесей, эффективность которых доказана в рандомизированных сравнительных исследованиях. Алгоритм выбора лечебной смеси представлен на рисунке.

Необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие немодифицированные молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). При необходимости докорма используется смесь на основе высокогидролизованного белка или смесь на основе аминокислот (*достоверность и сила рекомендации максимальны — I, A*).

Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендован перевод на питание смесью на основе аминокислот.

**Рис. Алгоритм подбора лечебной смеси при аллергии к белкам коровьего молока у детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании [1, 3, 10, 11].**

*Примечание. БКМ — белки коровьего молока; СЦТ — среднецепочечные триглицериды*





Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни [1, 4].

Наличие смесей на основе высокогидролизованного молочного белка с некоторыми различиями по другим компонентам (углеводному и жировому) позволяет подобрать оптимальный алгоритм диетотерапии для каждого ребенка, а полный набор специализированных продуктов у фирмы-производителя облегчает перевод ребенка с одного продукта на другой на разных этапах диетотерапии.

Смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора в остром периоде АБКМ. В настоящее время их применение допускается лишь у детей в возрасте старше 6 месяцев при нетяжелых проявлениях аллергии к БКМ и отсутствии гастроинтестинальных нарушений и сенсибилизации к белку сои [26].

*Небезопасные/неадекватно выполняющие питание детей с аллергией к БКМ смеси* [19, 24, 26]. При АБКМ не рекомендовано и не обосновано назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка, смесей на основе козьего молока/молока других млекопитающих (*достоверность рекомендации максимальная — I*) [1, 3, 19, 24, 26]. Более того, в согласительном документе WAO [19] отмечено, что на упаковках с продуктами, содержащими БКМ, должно присутствовать указание на опасность их использования у детей с АБКМ.

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка предназначены для искусственного и смешанного вскармливания детей из группы риска по развитию аллергической патологии. Они являются профилактическими по своему назначению и не могут применяться у детей с подтвержденной АБКМ. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизованных) белков молока — козьего, овечьего, верблюжьего и других видов млекопитающих — не рекомендуются детям с АБКМ.

Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана неправомерно называют молоком. Они не соответствуют потребностям грудных детей и не рекомендованы к использованию в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания [24, 26].

При АБКМ вопрос о продолжительности соблюдения безмолочной диеты решается индивидуально. Однако минимальные сроки исключения из питания определены международными документами и составляют не менее 6 месяцев, а при наличии тяжелых реакций — не менее 12–18 месяцев. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения.

Неоправданно длительная элиминационная диета считается нежелательной для ребенка, поэтому максимальная продолжительность безмолочной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 месяцев даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем IgE к БКМ (при очень тяжелых и анафилактических реакциях она не должна быть больше 18 месяцев) [26].

При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой АБКМ введение продуктов, содержащих молочный белок, целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE-антител в крови и не ранее чем через 6 месяцев от начала безмолочной диеты.

В клинических рекомендациях представлены простые алгоритмы ведения детей с АБКМ и подробная информация

о специализированных лечебных продуктах, используемых для лечения этой категории больных [10, 11].

*Фармакотерапия при АБКМ* назначается в зависимости от клинических проявлений АБКМ. Антигистаминные препараты первого поколения (хлоропирамин, мекгидролин, клемастин) для лечения пищевой аллергии применять не рекомендуется из-за выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов. Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов второго поколения, детям в возрасте до 6 месяцев кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 месяца до 1 года — по 3–10 капель на прием, 3 раза в сутки) [10, 11].

Применение антигистаминных препаратов второго поколения при пищевой аллергии рекомендовано для купирования нежизнеугрожающих проявлений.

Тяжелые, а также жизнеугрожающие проявления АБКМ (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов) рекомендовано купировать введением эпинефрина.

Наружную терапию проводят дифференцированно с учетом патологических изменений кожи. Цель наружной терапии — не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей [12].

## ДИЕТОПРОФИЛАКТИКА

Мероприятия по диетопрофилактике должны проводиться у детей из группы высокого риска, т. е. имеющих наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4–6 месяцев [5, 19, 24, 26]. Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют; рекомендуется по возможности разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В периоде кормления грудью матерям из группы риска целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион с ограниченным использованием в питании наиболее распространенных аллергенов, в том числе продуктов, содержащих БКМ [10, 11, 26].

У детей из группы риска по развитию атопии, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании, использование частично- или высокогидролизованных смесей должно быть обязательным профилактическим мероприятием в возрасте до 6 месяцев; в более старшем возрасте их эффективность не доказана [26]. Рекомендуется применение смесей с доказанно сниженными аллергенными свойствами. В Российской Федерации для профилактики пищевой аллергии (в том числе АБКМ) используются смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка, в их названиях используется слово «гипоаллергенная» или аббревиатура «ГА».

Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности», т. е. в возрасте 4–6 месяцев, способствует снижению риска развития атопии в последующие годы. Ключевыми правилами введения прикорма детям с высоким риском развития атопии являются назначение монокомпонентных

продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в неделю) [1, 3]. Сроки введения прикорма соответствуют срокам, рекомендованным для здоровых детей.

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от особенностей сенситилизации и формы АБКМ, а также от адекватности тактики ведения ребенка на ранних этапах развития заболевания.

Частота формирования толерантности к молочным белкам у детей, имевших АБКМ на первом году жизни, при не-IgE-опосредованной форме аллергии к БКМ к 5 годам может достигать 100%, тогда как при IgE-опосредованной форме цифры значительно ниже: по разным данным, они составляют 41% к 2 годам, 19–57% к 4 годам, 74% к 5 годам, 85% к 8–9 годам, 64% к 12 годам и 79% к 16-летнему возрасту [8, 18, 28–30].

Более склонны к персистенции:

- IgE-опосредованные формы АБКМ;
- заболевания с более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии;
- при наличии множественных реакций на пищу и других аллергических заболеваний;
- кожные проявления АБКМ по сравнению с гастроинтестинальными, тяжелое течение атопического дерматита;
- АБКМ у детей с семейным анамнезом, значительно отягощенным по атопическим болезням.

Предикторами толерантности могут служить результаты провокационных тестов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные количества молока (10 мл и менее) при диагностическом введении и большой размер папулы при прик-тесте являются предикторами персистенции аллергии к БКМ [15, 32, 34].

При своевременной адекватной диетотерапии прогноз АБКМ преимущественно благоприятный.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и другие протоколы ведения, представленные в данной статье рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ)

периодически пересматриваются и обновляются в соответствии с последними данными доказательной медицины. Результаты новых исследований и появление новой доказательной базы в отношении методов диагностики и лечения АБКМ будут учтены при работе над очередной редакцией клинических рекомендаций для практических врачей.

Так, в настоящее время активно изучается возможность использования пробиотиков в профилактике и лечении пищевой аллергии и пересматриваются существующие рекомендации по этому вопросу. В согласительном документе Всемирной аллергологической организации по использованию пробиотиков при аллергии, опубликованном в 2012 г. [20], было сделано заключение о том, что результаты проведенных исследований носят противоречивый характер и доказательной базы недостаточно для того, чтобы рекомендовать использование пробиотиков для профилактики и лечения аллергических заболеваний. Однако в новой редакции этого документа 2015 г. [21] рекомендуется применять пробиотики у беременных и кормящих женщин, а также у детей из группы риска по развитию аллергии с целью профилактики, хотя и с оговоркой о достаточно низком уровне доказательности этих рекомендаций и о возможности их изменения в случае получения противоречащих результатов новых исследований.

Разрабатываются лабораторные предикторы формирования толерантности [2, 13, 25, 28] и накапливаются данные о возможности их использования для прогнозирования течения АБКМ. Проводятся исследования в отношении сроков введения «аллергенных продуктов» в питание детей из группы риска по развитию аллергической патологии и детей с уже имеющейся пищевой аллергией [22, 23]. Ведутся исследования по применению специфической иммунотерапии при АБКМ, результаты которых пока не позволяют рекомендовать этот метод для клинической практики [17, 27, 33].

По мере накопления доказательной базы по всем этим направлениям исследований в клинические рекомендации возможно внесение изменений, в связи с этим представленные в настоящей статье рекомендации будут с определенной периодичностью актуализироваться.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Макарова С. Г. и др. Пищевая аллергия // Сер. «Болезни детского возраста от А до Я» / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой. М.: Педиатр, 2013. 159 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Makarova S. G. i dr. Pishchevaya allergiya. V: Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Makarova S. G., red. Ser. "Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya". M.: Pediatr; 2013. 159 s. (in Russian)]
2. Деев И. А., Петровская М. И., Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г. и др. sIgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Педиатр. фармакология. 2015. № 12 (3). С. 283–295. [Deev I. A., Petrovskaya M. I., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G. i dr. sIgG4 i drugie prediktory formirovaniya tolerantnosti pri pishchevoi allergii u detei rannego vozrasta. Pediatr. farmakologiya. 2015; 12(3): 283–95. (in Russian)]
3. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, Т. Э. Боровик, С. Г. Макаровой. М.: Педиатр, 2014. 48 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. E., Makarova S. G., red. Diagnostika i lechenie allergii k belkam korovego moloka u detei grudnogo i rannego vozrasta: prakticheskie rekomendatsii. M.: Pediatr; 2014. 48 s. (in Russian)]
4. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е изд. / Под ред. Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо. М.: МИА, 2015. 718 с. [Borovik T. E., Ladodo K. S., red. Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd. M.: MIA; 2015. 718 s. (in Russian)]
5. Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Вишнева Е. А., Турти Т. В. и др. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней // Педиатр. фармакология. 2015. № 12 (1). С. 67–74. [Makarova S. G., Lavrova T. E., Vishneva E. A., Turti T. V. i dr. Pervichnaya profilaktika kak effektivnyi otvet na epidemiyu allergicheskikh boleznei. Pediatr. farmakologiya. 2015; 12(1): 67–74. (in Russian)]
6. Макарова С. Г., Лаврова Т. Е., Суржик А. В. Международные и российские рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией и практика: результаты анкетирования аллергологов 36 городов Российской Федерации // Педиатрия. 2016. № 5. С. 123–128. [Makarova S. G., Lavrova T. E., Surzhik A. V. Mezhdunarodnye i rossiiskie rekomendatsii po vedeniyu detei s pishchevoi allergiei i praktika: rezul'taty anketirovaniya allergologov 36 gorodov Rossiiskoi Federatsii. Peditriya. 2016; 5: 123–8. (in Russian)]
7. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Геворкян А. К. и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // Вестн. ПАМН. 2015. № 1. С. 41–46. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Vishneva E. A.,

- Gevorkyan A. K. i dr. Aktual'nye voprosy diagnostiki pishchevoi allergii v pediatricheskoi praktike. Vestn. RAMN. 2015; 1: 41–6. (in Russian)]
8. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Новик Г. А., Вишнева Е. А. и др. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? // Педиатр. фармакология. 2015. № 12 (3). С. 345–353. [Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Novik G. A., Vishneva E. A. i dr. K voprosu o prodolzhitel'nosti diety pri allergii na belki korov'ego moloka. Kak i kogda snova vvodit' v pitaniye rebenka molochnye produkty? *Pediatr. farmakologiya*. 2015; 12(3): 345–53. (in Russian)]
  9. Намазова-Баранова Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с. [Namazova-Baranova L. S. *Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. М.: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 s. (in Russian)]
  10. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока. Клинические рекомендации Союза педиатров России / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, С. Г. Макаровой. М.: Педиатр, 2016. 46 с. [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., red. *Protokol vedeniya detei s allergiei k belkam korov'ego moloka*. *Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii*. М.: Peditr; 2016. 46 s. (in Russian)]
  11. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, П. М. Хаитова, Н. И. Ильиной и др. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_abkm.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf) (дата обращения — 10.03.2017). [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Khaïtov R. M., Il'ina N. I. i dr., red. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s allergiei k belkam korov'ego moloka*. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_abkm.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_abkm.pdf) (in Russian)]
  12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, П. М. Хаитова, А. А. Кубановой и др. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (дата обращения — 10.03.2017). [Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Khaïtov R. M., Kubanova A. A. i dr., red. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s atopicheskim dermatitom*. [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf) (in Russian)]
  13. Canonica G. W., Ansotegui I. J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P. et al. A WAO — ARIA — GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // *World Allergy Organ J.* 2013. Vol. 6. N 1: 17.
  14. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does exist // *World Allergy Organ J.* 2015. Vol. 8: 37.
  15. Du Toit G., Meyer R., Shah N., Heine R. G. et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2010. Vol. 95. N 5. P. 134–144.
  16. Eigenmann P. A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G. et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24. N 2. P. 195–209.
  17. Elizur A., Appel M. Y., Goldberg M. R., Yichie T. et al. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 2. P. 275–278.
  18. Elizur A., Rajuan N., Goldberg M. R., Leshno M. et al. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 161. N 3. P. 482–487.
  19. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S. L. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3. N 4. P. 57–161.
  20. Fiocchi A., Burks W., Bahna S. L., Bielory L. et al. Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. N 11. P. 148–167.
  21. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., Ahn K. et al. World Allergy Organization — McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics // *World Allergy Organ. J.* 2015. Vol. 8. N 1: 4.
  22. Fiocchi A., Verga M. C. Early allergenic-food introduction does not reduce subsequent food allergy development // *Pediatr.* 2016. Vol. 178. P. 305–306.
  23. Ierodiakonou D., Garcia-Larsen V., Logan A., Groome A. et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA*. 2016. Vol. 316. N 11. P. 1181–1192.
  24. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J. A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55. N 2. P. 221–229.
  25. Matricardi P. M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H. J., Valenta R. et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27 (Suppl. 23). P. S1–250.
  26. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 8. P. 1008–1025.
  27. Pajno G. B., Caminiti L., Chiera F., Crisafulli G. et al. Safety profile of oral immunotherapy with cow's milk and hen egg: A 10-year experience in controlled trials // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol. 37. N 5. P. 400–403.
  28. Saarinen K. M., Pelkonen A. S., Mäkelä M. J., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 116. N 4. P. 869–875.
  29. Savilahti E. M., Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24. N 2. P. 114–121.
  30. Skripak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. N 5. P. 1172–1177.
  31. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S. S., Muraro A. et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis // *Allergy*. 2014. Vol. 69. N 1. P. 76–86.
  32. Vassilopoulou E., Konstantinou G., Kassimos D., Douladiris N. et al. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008. Vol. 146. N 2. P. 156–161.
  33. Vazquez-Ortiz M., Turner P. J. Improving the safety of oral immunotherapy for food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. N 2. P. 117–125.
  34. Venter C., Brown T., Shah N., Walsh J. et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide // *Clin. Transl. Allergy*. 2013. Vol. 3: 23. ■

Библиографическая ссылка:

Намазова-Баранова Л. С., Макарова С. Г., Новик Г. А., Вишнева Е. А. Диагностика и выбор лечебной смеси при аллергии к белкам коровьего молока. Обзор клинических рекомендаций // *Доктор.Ру*. 2017. № 4 (133). С. 61–68.

Citation format for this article:

Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., Novik G. A., Vishneva E. A. Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Choice of Formula. Review of Clinical Guidelines. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 61–68.

АКТГ	— адренкортикотропный гормон	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ПТГ	— паратгормон
анти-		РНК	— рибонуклеиновая кислота
НВс	— антитела к ядерному антигену вируса гепатита В	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	Т4св.	— свободный тироксин
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ТТГ	— тиреотропный гормон
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	Hb	— гемоглобин
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	HBsAg	— hepatitis B surface antigen (поверхностный антиген вируса гепатита В)
ИЛ, IL	— интерлейкин	НСV	— вирус гепатита С
ИМТ	— индекс массы тела,	HLA	— human leucocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
ИФА	— иммуноферментный анализ	Ig	— иммуноглобулин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	NK	— натуральные киллеры
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		

## РЕЗОЛЮЦИЯ

от 3 апреля 2017 года

**Возможности интеграции курса «Клиническая гомеопатия»  
в программы обучения практикующих врачей****с участием ведущих специалистов в области педиатрии, оториноларингологии,  
аллергологии-иммунологии, фармакологии, гомеопатии, а также международных экспертов****Члены экспертного совета:**

Коновалов А. И. (академик РАН, вице-президент АН Татарстана, вице-президент РХО им. Д. И. Менделеева, председатель Научного совета РАН по органической и элементоорганической химии, член редколлегии научных журналов);

Ильенко Л. И. (д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 2, декан педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заслуженный врач РФ);

Геппе Н. А. (д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заслуженный врач РФ);

Захарова И. Н. (д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии РМАПО, заслуженный врач РФ);

Томкевич М. С. (д. м. н., президент Национальной профессиональной ассоциации традиционной и комплементарной медицины, член Научного совета Национальной медицинской палаты);

Зайцева О. В. (д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии МГМСУ им. А. Е. Евдокимова, заслуженный врач РФ);

Гарщенко Т. И. (д. м. н., ученый секретарь, профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ФНКЦО ФМБА России);

Журавлева М. В. (д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, главный клинический фармаколог Департамента здравоохранения г. Москвы);

Хаджидис А. К. (доцент кафедры аллергологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, главный клинический фармаколог г. Санкт-Петербурга, президент Профессиональной медицинской ассоциации клинических фармакологов Санкт-Петербурга, региональный представитель Форумного комитета РАМН в Санкт-Петербурге);

Кондюрина Е. Г. (д. м. н., профессор, проректор, зав. кафедрой педиатрии НГМУ);

Радциг Е. Ю. (д. м. н., профессор, зав. учебной частью кафедры оториноларингологии ПФ РНИМУ им. Н. И. Пирогова);

Носуля Е. В. (д. м. н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии РМАПО);

Ким И. А. (д. м. н., профессор кафедры оториноларингологии РМАПО);

Ревякина В. А. (д. м. н., профессор, руководитель отделения аллергологии НИИ питания);

Хачатрян Л. Г. (д. м. н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова);

Холодова И. Н. (д. м. н., профессор кафедры педиатрии РМАПО);

Энев И. (Болгария) (семейный врач, Европейская школа клинической гомеопатии — CEDH);

Левек И. (Франция) (директор по обучению, Европейская школа клинической гомеопатии — CEDH).

3 апреля 2017 года состоялось заседание Экспертного совета с участием ведущих экспертов в области педиатрии, оториноларингологии, аллергологии-иммунологии, гомеопатии, фармакологии, а также международных экспертов из Франции



и Болгарии. Тема встречи — обсуждение возможности интеграции курса «Клиническая гомеопатия» в программы обучения практикующих врачей с учетом международного и российского опыта.

Гомеопатия является официально утвержденной частью практического здравоохранения и активно развивается с учетом принципов доказательной медицины, что расширяет потенциал практического использования данного метода лечения в соответствии со стратегией развития ВОЗ 2014–2023 гг.

Клиническая гомеопатия — современный подход, интегрированный в медицинскую практику и систему медицинского образования для врачей любых специальностей, частной и государственной медицины. Применение гомеопатических препаратов в России официально регулируется приказом Министерства здравоохранения РФ от 29.11.1995 № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». Регистрация гомеопатических препаратов в РФ как лекарственных препаратов происходит в соответствии с Федеральным законом РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Препараты внесены МЗ РФ в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС).

Гомеопатические препараты изучаются по стандартам доказательной медицины. Соответствующие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования представлены на сайте Общества специалистов доказательной медицины Cochrane.

#### **В ходе встречи были заслушаны доклады:**

- Структура курса «Клиническая гомеопатия» с позиции Европейской школы клинической гомеопатии (CEDH) на примере Болгарии и Франции;
- Опыт обучения по гомеопатии на базах РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, РМАПО;
- Перспективы и возможности развития курса «Клиническая гомеопатия» в практической медицине и интеграция в образовательные программы.

В рамках «круглого стола» между зарубежными и российскими экспертами состоялся обмен опытом по преподаванию и применению комплексных гомеопатических препаратов, монодоз и возможностям интеграции курса клинической гомеопатии в обучение практикующих врачей.

#### **В ходе дискуссии были рассмотрены вопросы:**

- кому, как и в каком формате проводить курсы по клинической гомеопатии, каким образом проводить подготовку преподавателей по данному разделу медицины;
- варианты преподавания и информирования врачей в рамках:
  - существующих курсов постдипломного образования в соответствии с основной специализацией;
  - образовательных школ для практикующих врачей, конференций и др.;
  - элективов для ординаторов и студентов;
- каким образом привлекать экспертов разной специализации (педиатров, оториноларингологов, фармакологов, неврологов, аллергологов-иммунологов, терапевтов, гомеопатов) для проведения обучения и обмена опытом по данному направлению медицины.

#### **Принимая во внимание, что:**

- 1) использование гомеопатических препаратов в медицинской практике является законодательно обоснованным согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29.11.1995 № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении»,
- 2) регистрация гомеопатических препаратов в РФ как лекарственных препаратов происходит в соответствии с Федеральным законом РФ от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», препараты внесены МЗ РФ в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС),
- 3) гомеопатия является официально утвержденной частью клинической медицины как в России, так и за рубежом,

#### **участники Экспертного совета пришли к следующим выводам**

1. С целью повышения информированности врачей о методе и препаратах клинической гомеопатии рассмотреть возможности включения информационных материалов (лекций, докладов) в программы переподготовки и тематического усовершенствования врачей, элективов для студентов и ординаторов и т. д.
2. Создать рабочую группу с привлечением зарубежных и российских экспертов для определения и реализации стратегии развития направления клинической гомеопатии в России.
3. Для обмена опытом преподавания и определения дальнейшего развития направления клинической гомеопатии в России предусмотреть встречи ведущих экспертов. ■

# Как помочь ребенку пережить экзамены

А. С. Боткина

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

Слов «экзамены, итоговые контрольные работы...» боятся многие ученики и их родители. Конец учебного года — период повышенных умственных, эмоциональных и физических затрат, ненормированного учебного дня, недосыпа и... нерационального питания.

Несмотря на то что человеческий мозг составляет не более 2% массы тела, именно от его работы зависит правильное функционирование всего организма. Даже незначительный дефицит любого из необходимых ему нутриентов может привести к повышенной утомляемости, раздражительности и низкой успеваемости [1]. О том, что мозг тоже требует питания, нередко вспоминают, когда он дает сбой: снижается скорость реакции, в самые критические моменты подводит память, сложнее становится оперировать большими объемами информации.

Чем обычно перекусывает ученик в пору тотальной занятости? Чипсами и сухариками, шоколадками и батончиками, сладкими газированными напитками. Эти «кислородные источники энергии» на самом деле насыщают организм глюкозой, маскируя чувство голода, тогда как дотация пластического материала — белка, жиров, витаминов и микроэлементов — минимальна [2].

Педиатры и диетологи в один голос утверждают, что растущему организму ребенка, особенно в период стресса, необходимо повышенное содержание белка, витаминов и микроэлементов, иными словами, кормить ребенка надо полноценно и сбалансированно. Рацион школьника во время интенсивных умственных и физических затрат должен содержать максимально широкий и разнообразный ассортимент круп, овощей, фруктов, зелени, молочных продуктов и яиц, мяса и мясных изделий, рыбы и морепродуктов. В меню обязательно должны присутствовать натуральные соки, витаминизированные продукты [3].

Но что делать, когда нет времени правильно питаться ввиду плотного графика занятий или аппетит резко снижен из-за постоянного стресса? Тогда на помощь приходит лечебно-профилактическое питание. В настоящее время общепризнано, что лечебное питание является не только неотъемлемой частью терапии различных заболеваний, но и незаменимым способом поддержки организма в период повышенных энергетических затрат. С этой целью удобно

использовать сбалансированные смеси для перорального питания, обеспечивающие быстрое поступление всех необходимых организму нутриентов в максимально легкоусвояемой форме [4]:

- белки гидролизированы (расщеплены), что ускоряет их всасывание;
- жиры представлены особыми липидами — среднецепочечными триглицеридами, усвоение которых происходит наиболее легко и не требует участия желчи и ферментов поджелудочной железы;
- углеводы характеризуются пониженным содержанием молочного сахара (лактозы), что уменьшает брожение в тонкой кишке и вызываемый им дискомфорт;
- комплекс витаминов и минеральных веществ соответствует физиологическим потребностям детей.

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются несколько десятков современных питательных смесей для лечебного питания. У детей до 10 лет популярной и эффективной является лечебно-профилактическая смесь Клинутрен Юниор. Ее используют для быстрого приготовления белково-энергетических коктейлей, содержащих сбалансированный состав витаминов, минералов, про- и пребиотиков, а также жирных кислот омега-3 и омега-6, которые стимулируют нормальную работу головного мозга.

У детей более старшего возраста одной из наиболее широко используемых является смесь Ресурс Оптимум. Помимо полного набора необходимых питательных веществ, особенностью этой смеси является наличие в ее составе L-карнитина, обеспечивающего транспорт жирных кислот в митохондрии клеток для последующего окисления и абсолютно незаменимого при истощениях любого происхождения. Помимо сбалансированного состава, Клинутрен Юниор и Ресурс Оптимум отличаются приятными органолептическими свойствами, что особенно важно при снижении аппетита в условиях острого или хронического стресса, который, к сожалению, сопровождает экзамены.

Правильно подобранное питание позволяет повысить защитные силы организма, пережить тяжелый стресс, сохранить ясность мысли, быстроту реакции, прекрасную память и преодолеть любые препятствия!

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pilant V. B.; American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: local support for nutrition integrity in schools. *J. Am. Diet. Assoc.* 2006; 106 (1): 122–33.
2. Тутельян В. А. Гигиена питания: современные проблемы. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2008; 1: 8–9. [Tutelyan V. A. Gigiena pitaniya: sovremennye problemy. *Zdravookhraneniye Rossiiskoi Federatsii.* 2008; 1: 8–9. (in Russian)]
3. Онищенко Г. Г. Задачи и стратегия школьного питания в современных условиях. *Вопр. питания.* 2009; 78 (1): 16–21.

[Onishchenko G. G. Zadachi i strategiya shkol'nogo pitaniya v sovremennykh usloviyakh. *Vopr. pitaniya.* 2009; 78(1): 16–21. (in Russian)]

4. Мазо В. К., Коденцова В. М., Вржесинская О. А. и др. Обогащенные и функциональные пищевые продукты: сходство и различия. *Вопр. питания.* 2012; 1: 63–7. [Mazo V. K., Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. i dr. Obogashchennyye i funktsional'nyye pishchevye produkty: skhodstvo i razlichiya. *Vopr. pitaniya.* 2012; 1: 63–7. (in Russian)] ■

Боткина Александра Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В. А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, врач высшей категории по специальности «педиатрия». 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: proekt@rusmg.ru

# 170 лет

## со дня рождения Нила Федоровича Филатова

*В 2017 году исполняется 170 лет со дня рождения гениального врача, основателя русской педиатрической школы — Нила Федоровича Филатова. Его неслучайно называют другом детей. Тысячи малышей обрели здоровье благодаря лечению, назначенному талантливым педиатром.*

**Н**ил Федорович родился 21 мая (2 июня н. ст.)<sup>1</sup> 1847 года в селе Михайловка Саранского уезда Пензенской области. В старинной дворянской семье пятеро из семи сыновей посвятили свою жизнь медицине. Нил получил прекрасное образование: обучался в Пензенском институте, на медицинском факультете Московского университета. Трудился земским врачом в родном Саранском уезде, практиковал в клиниках Праги, Гейдельберга, Вены. Вернувшись в Россию, Н. Ф. Филатов обосновался в Москве, где работал в детской больнице (сегодня лечебное учреждение носит его имя) и преподавал в своей альма-матер — на медицинском факультете Московского университета.

Случилось так, что в период работы в Саранском уезде молодой земский врач (в одном из писем он писал: «...на моих руках находится 58 тысяч человек, не считая жен и детей, а последние — главным образом и находятся на моих руках») не смог спасти двоих своих малышей, умерших от дифтерии. Возможно, именно это послужило толчком для пристального изучения детских болезней и детской смертности.

Нил Федорович, опираясь на многолетний врачебный опыт, впервые обосновал симптомы целого ряда детских болезней, работал над поиском способов выявления и лечения сложных заболеваний, совместно с Г. Н. Габричевским ввел сывороточное лечение дифтерии. Кроме приема в больнице, он всегда готов был прийти к маленькому пациенту домой и даже приехать к нему в отдаленную деревню.

До начала XX века российские врачи пользовались переводами иностранной литературы и зачастую метод лечения, описанный в английском учебнике, невозможно было применить на практике в российской глубинке. Опубликованные Н. Ф. Филатовым «Семиотика и диагностика детских болезней», «Лекции об открытых инфекционных болезнях у детей», «Клинические лекции» были востребованы и практикующими педиатрами, и студентами медицинских факультетов. Эти и другие труды педиатра неоднократно издавались и были переведены на немецкий, французский, итальянский, чешский и венгерский языки.

Нил Федорович не только лечил, он прекрасно понимал и любил детей, заботился о каждом своем пациенте. В работе «Семиотика и диагностика детских болезней» Филатов рекомендовал коллегам: «Приступая к осмотру...ребенка, врач должен прежде всего подумать о том, чтобы сразу не напугать своего пациента...Всегда лучше, войдя в комнату больного, до поры до времени не обращать на него никакого внимания и, занявшись пока анамнезом, дать ему возможность присмотреться к новому человеку...» Посещая бедные семьи, он нередко приносил с собой не только лекарства, но и продукты и даже игрушки. Филатов был уверен, что для выздоровления немаловажными являются питание и моральное состояние пациента.

Выдающийся русский ученый и педиатр Нил Федорович Филатов ушел из жизни в возрасте 55 лет 26 января (8 февраля н. ст.) 1902 года. Провожать его в последний путь пришли коллеги, друзья и благодарные пациенты. В память об огромном вкладе Н. Ф. Филатова в российскую и мировую медицину названы детские больницы в Санкт-Петербурге, Москве и Пензе.

<sup>1</sup> По другим сведениям, 4 (16 н. ст.) апреля. — Примеч. ред.



Ординаторы Г. Н. Сперанский, В. Г. Григорьев, С. А. Васильев с Н. Ф. Филатовым (после издания его клинических лекций в 1899 г.)



Нил Федорович  
Филатов