

# ПЕДИАТРИЯ

## НЕОНАТОЛОГИЯ

Синдром прорезывания зубов у младенцев: патогенетические механизмы, безопасные и эффективные лекарственные средства. Младенческие колики: этиология, патогенез, диагностика и современные методы лечения

## ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Фармакотерапия острых респираторных инфекций у детей и возможности снижения лекарственной нагрузки. Описание клинического случая внебольничной пневмонии у подростка с впервые выявленными бронхоэктазами

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины») – первичная альвеолярная гиповентиляция во время сна (в тяжелых случаях – и во время бодрствования). Дефицит лизосомной кислой липазы – наследственная болезнь накопления



## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

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

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

**Титульный лист** должен содержать:

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

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

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

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

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

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

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

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

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Каприн А.Д., академик РАН

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Минушкин О.Н.**, профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

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

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

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

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## PMJ

№ 5(II), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,  
ул. Бакунинская, д. 23–41  
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55  
Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru  
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>  
для корреспонденции:  
п/о 105064, а/я 399

**директор**

А.М. Шутая

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинские редакторы**

И.А. Королева

Е.В. Каннер

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

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

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 240300

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

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

**Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476**

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

26.06.2018

# Содержание

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Синдром прорезывания зубов у младенцев:  
новый взгляд на старую проблему**

А.Л. Заплатников, А.Н. Касьянова, И.Д. Майкова ..... 68

**Метабиотики — комплексное решение  
дисбиотических проблем  
при различных заболеваниях**

Е.Ю. Плотникова, Т.Ю. Грачева ..... 72

**Фармакотерапия острых  
респираторных инфекций у детей:  
возможности снижения лекарственной нагрузки**

В.А. Булгакова ..... 77

**Младенческие колики:  
от патогенеза к лечению**

Т.А. Руженцова ..... 82

**Современные бактериологические препараты:  
влияние на микробиоту кишечника  
и роль в лечении заболеваний**

К.В. Раскина, Е.Ю. Мартынова, И.Р. Фатхутдинов, Ю.Е. Потешкин ..... 86

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Синдром врожденной центральной гиповентиляции  
(«синдром проклятия Ундины»)**

Е.М. Толстова, Н.С. Зайцева, О.В. Зайцева, Д.А. Мезенцева,  
Е.В. Ефимова, Е.К. Исаева, И.А. Строганов, Т.Ю. Абасеева,  
Е.Р. Радимова, Е.А. Ионова ..... 92

**Прогрессирующее заболевание печени:  
дефицит лизосомной кислот липазы  
(клинические наблюдения)**

Н.В. Агеева, И.А. Агапова, Е.Л. Амелина, О.С. Гундобина,  
М.С. Жаркова, Е.Ю. Захарова, С.В. Михайлова,  
Н.Л. Печатникова, А.Е. Сосновский ..... 96

**Внебольничная пневмония у подростка  
с впервые выявленными бронхоэктазами**

С.И. Барденикова, О.В. Зайцева, С.Ю. Снитко, О.Б. Довгун ..... 104



Общероссийская Общественная Организация  
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,  
117513, г. Москва, улица Островитянова, дом 6,  
тел.: (495) 518-31-09, [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

**23-24 НОЯБРЯ 2018  
МОСКВА**

# **IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- а также всех специалистов,  
работающих в смежных областях,

принять участие в работе IV Всероссийского Съезда

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ:  
[WWW.ADAIR.RU](http://WWW.ADAIR.RU)**

## Уважаемые коллеги!



Предлагаемый вашему вниманию номер «РМЖ» посвящен проблемам педиатрии. Деятельность врача-педиатра отличается исключительным многообразием решаемых вопросов, поскольку ему приходится сталкиваться с самыми разными заболеваниями: инфекционными, аллергическими, кардиологическими, хирургическими и многими другими. Немаловажно и то, что педиатры в динамике наблюдают развитие детей от рождения до юношества, и каждый возраст имеет свои особенности, порою кардинально различающиеся. Своевременная диагностика, адекватная терапия и профилактика, по существу, определяют уровень здоровья и качество жизни не только этого, но и последующих поколений, ведь «все мы родом из детства».

Поэтому столь очевидна актуальность Национальной программы «Десятилетие детства», которая стартовала в 2018 г. Основная цель программы — обеспечить здоровье, образование и успешное развитие каждого ребенка, живущего в нашей стране. Да, «Десятилетие детства» — государственная программа. Но только ли? Насколько эффективной будет она, не став программой всего общества? Старт «Десятилетия детства» дает всем нам и нечто большее, чем программный документ. Это еще и расстановка приоритетов для каждого из нас, кем бы мы ни были: врачами, учеными, политиками или просто любящими родителями.

Хорошо известно, что предупреждение заболеваний экономически более выгодно, чем лечение, и именно педиатрам принадлежит ведущая роль в формировании здорового образа жизни и осуществлении профилактических мероприятий. Педиатру необходимо завоевать доверие не только своих маленьких пациентов, но и их родителей, бабушек, дедушек, поскольку эффективность деятельности врача, без сомнения, значительно возрастает при наличии тесного и доверительного контакта с членами семьи ребенка.

Педиатры все чаще стали выявлять у детей «взрослые» заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, злокачественные опухоли и т. п. Особого внимания заслуживают наследственные заболевания (муковисцидоз, целиакия, фенилкетонурия и др.), поскольку их ранняя диагностика и адекватная терапия позволяют значительно улучшить прогноз. Педиатр решает многообразные по сложности диагностические задачи, оказывает неотложную помощь и осуществляет терапию в стационарах, поликлиниках, специализированных реабилитационных центрах. Большое внимание уделяют санитарно-гигиеническим аспектам с учетом анатомо-физиологических особенностей детей, темпов их развития и роста.

В этом номере вы сможете ознакомиться с материалами, касающимися как наиболее частых клинических ситуаций, с которыми мы работаем ежедневно (респираторных инфекций, заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенностей физиологических состояний раннего возраста), так и редких синдромов, иллюстрируемых клиническими разборами. В этом номере журнала вы можете прочитать о редком «синдроме проклятия Ундины» у двух близнецов с ранним дебютом заболевания, клинических наблюдениях пациентов с наследственной патологией — дефицитом лизосомной кислой липазы, интересен клинический случай осложненного течения пневмонии у ребенка с ранее не диагностированными бронхоэктазами и многое другое.

От имени редакции «РМЖ» выражаю искреннюю признательность и благодарность всем авторам представленных материалов.

Надеюсь, что этот номер будет полезен в повседневной врачебной практике независимо от вашей специальности.

Главный редактор номера, заслуженный врач России,  
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
**Ольга Витальевна Зайцева**

# Синдром прорезывания зубов у младенцев: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Профессор А.Л. Заплатников<sup>1,2</sup>, А.Н. Касьянова<sup>1</sup>, к.м.н. И.Д. Майкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

Наибольшие трудности для детей и их родителей, а также для врача-педиатра представляет прорезывание молочных зубов. Представление о том, что молочные зубы являются лишь временным органом, на смену которому придут постоянные зубы, а также о том, что их заболевания и потеря не влекут никаких последствий, является заведомо неправильным. В данной статье представлен анализ литературы, посвященной проблеме прорезывания зубов у младенцев. Подчеркивается, что синдром прорезывания зубов должен быть диагнозом исключения. Отмечена невысокая специфичность клинических симптомов, выявляемых при прорезывании молочных зубов. Представлены современные данные, раскрывающие патогенетические механизмы развития местных и системных проявлений при этом состоянии. Показана ведущая роль провоспалительных цитокинов в клинической манифестации таких симптомов прорезывания зубов, как гиперемия, болезненность и отек десен, повышение температуры тела и нарушение сна. Обсуждаются вопросы безопасного и эффективного применения топических лекарственных средств для уменьшения дискомфорта при прорезывании зубов у младенцев. Представлена характеристика геля для местного применения Камистад® Бэби, который с успехом используется для купирования местных проявлений синдрома прорезывания зубов.

**Ключевые слова:** дети, зубы, прорезывание, Камистад® Бэби, лекарственные средства для уменьшения местных симптомов прорезывания молочных зубов, провоспалительные цитокины.

**Для цитирования:** Заплатников А.Л., Касьянова А.Н., Майкова И.Д. Синдром прорезывания зубов у младенцев: новый взгляд на старую проблему // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 68–71.

## ABSTRACT

Teething syndrome in infants: a new look at the old problem

Zaplatnikov A.L.<sup>1,2</sup>, Kasyanova A.N.<sup>1</sup>, Maikova I.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow

Primary teeth eruption is the greatest challenge for children and their parents, as well as for a pediatrician. It's a false belief, that the milk teeth are only temporary organs, which will be replaced by permanent teeth, and that their diseases and loss do not have any consequences. This article presents an analysis of the literature devoted to the problem of teething. It is emphasized, that teething syndrome should be the diagnosis of exclusion. The clinical symptoms, detected during the primary teeth eruption, are not specific. The article presents current data, revealing the pathogenetic mechanisms of development of local and systemic manifestations in this case. The leading role of pro-inflammatory cytokines in the clinical manifestation of such symptoms of teething as hyperemia, tenderness and swelling of the gums, increased body temperature and sleep disturbance, is shown. The issues of the safe and effective use of topical medications to reduce discomfort during teething are discussed. The characteristics of Kamistad® Baby, which is successfully used for relief of local manifestations of the teething syndrome, are presented.

**Key words:** children, teeth, teething, Kamistad® Baby, medicines used to reduce local symptoms of primary teeth eruption, pro-inflammatory cytokines.

**For citation:** Zaplatnikov A.L., Kasyanova A.N., Maikova I.D. Teething syndrome in infants: a new look at the old problem // RMJ. 2018. № 5(II). P. 68–71.

В последние годы большинство исследователей и практикующих педиатров придерживается мнения, что синдром прорезывания зубов у младенцев — это диагноз исключения [1–5]. Однако, несмотря на это, все еще встречаются случаи, когда у детей первого года жизни под маской «прорезывания зубов» пропускается дебют таких грозных заболеваний, как пиелонефрит, пневмония, менингит. Особо следует отметить, что поздняя диагностика указанных патологических состояний приводит к тя-

желому течению, риску развития осложнений и в крайних случаях может стать причиной неблагоприятного исхода.

В связи с этим, обсуждая данную проблему, всегда следует обращать внимание врачей-педиатров на необходимость внимательного анализа анамнестических данных, детализации клинических проявлений, а также активного наблюдения за состоянием ребенка в динамике. При этом, действительно, в период прорезывания зубов у детей, наряду с местными (гиперемия и отечность десен), могут



иметь место и общие симптомы (беспокойство, раздражительность, снижение аппетита, нарушение сна, повышение температуры тела и др.), однако они неспецифичны и встречаются при различных инфекциях и воспалительных заболеваниях. Учитывая это, при развитии у ребенка в период дентации лихорадки в первую очередь необходимо исключить инфекционно-воспалительные процессы и только при их отсутствии можно остановиться на диагнозе «синдром прорезывания зубов» [2–5]. Следует отметить, что этот синдром в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) обозначен в разделе «Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей» под шифром K00.7 [6].

Прорезывание зубов является одной из стадий развития зубов. Молочные зубы начинают кальцинироваться уже у плода к 4-му мес. беременности и в дальнейшем развиваются примерно до 6-го мес. беременности [1, 5, 7]. В подавляющем большинстве случаев у детей в возрасте между 6-м мес. и 2-м годом жизни прорезываются 20 молочных зубов. Первыми появляются центральные резцы; последними — вторые верхние моляры. Схема молочных зубов на верхней и нижней челюстях включает по 2 центральных резца, по 2 боковых резца, по 2 клыка и по 4 моляра (рис. 1) [8].

Нижние центральные резцы обычно появляются первыми — между 4-м и 6-м мес. жизни ребенка, верхние резцы появляются чуть позже — между 5-м и 7-м мес. жизни. Прорезывание центральных и боковых резцов на верхней и нижней челюстях чаще всего завершается в течение 1-го года жизни ребенка.

В среднем прорезывание молочных зубов происходит в следующие сроки:

- центральные и боковые резцы — с 3-го по 12-й мес.;
- первые моляры — с 12-го по 19-й мес.;
- клыки — с 18-го по 24-й мес.;
- вторые моляры — с 24-го по 32-й мес.

Постоянные зубы в количестве 32 начинают прорезываться в возрасте около 6 лет с появления нижнего моляра. Процесс прорезывания постоянных зубов длительный, может продолжаться 18–20 лет, заканчиваясь прорезыванием третьего моляра, более известного как «зуб мудрости» [1].

Наибольшие трудности для детей и их родителей, а также для врача-педиатра вызывает прорезывание молочных зубов. Представление о том, что молочные зубы являются лишь временным органом, на смену которому придут постоянные зубы, а также о том, что их заболевания и потеря не влекут никаких последствий, является заведомо неправильным.

Появление молочных зубов позволяет ребенку переключиться с жидкой пищи на полужидкую, а затем и твердую. Более того, положение молочных зубов обеспечивает правильное развитие зубных дуг, они действуют как направляющие для постоянных зубов, оставляя им достаточное пространство для правильного роста и адекватного позиционирования в полости рта [1, 8, 9]. Установлено, что молочные зубы не только обеспечивают механическую обработку пищи и играют важную роль в процессах пищеварения, но и являются важным маркером состояния здоровья ребенка [10]. Например, по состоянию зубов можно заподозрить у ребенка синдром мальабсорбции или нарушение минерального обмена. Иногда зубы могут служить первичным

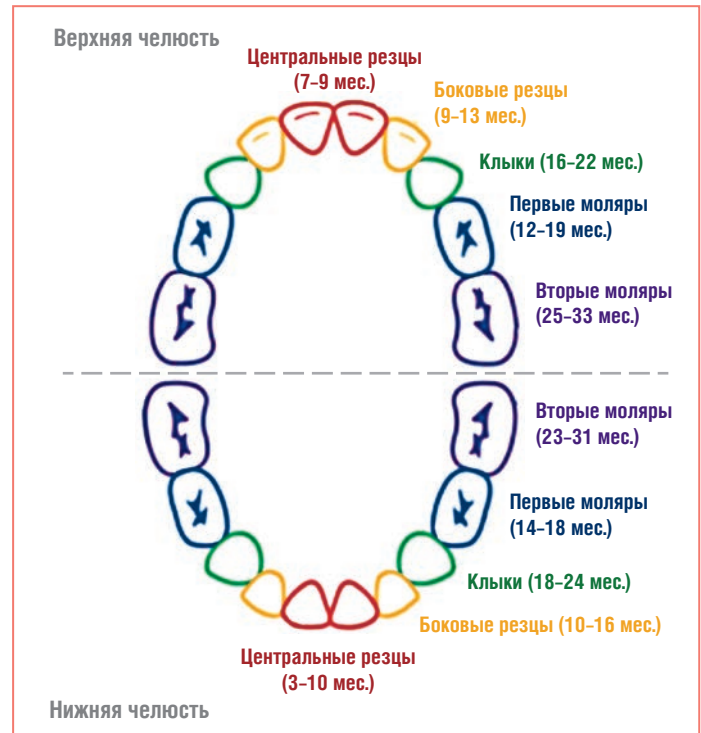


Рис. 1. Схема прорезывания молочных зубов [1]

источником инфекции, которая затем гематогенным путем может распространяться на другие ткани.

Появление первых зубов является физиологическим процессом. В большинстве случаев прорезывание зубов не вызывает проблем, несмотря на развивающиеся местные и даже системные нарушения (табл. 1). Среди наиболее распространенных локальных симптомов прорезывания зубов можно отметить отечность десны, что делает ее более чувствительной, вызывая чувство дискомфорта. В результате этого у ребенка возрастает желание сосать, жевать и кусать, увеличивается производство слюны (сиалорея), которая, выделяясь в большом количестве из полости рта, может вызвать раздражение кожи с развитием периорального дерматита. Системные симптомы включают лихорадку или общий дискомфорт с повышенным беспокойством, уменьшением аппетита и нарушением сна [11, 12]. При этом И.Н. Захарова и соавт. (2016)

Таблица 1. Основные симптомы, которые могут встречаться при синдроме прорезывания зубов [13–17]

Частые симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слюнотечение</li> <li>• Покраснение/набухание/болезненность десен</li> <li>• Нарушение сна</li> <li>• Раздражительность</li> <li>• Плач</li> <li>• Снижение аппетита</li> <li>• Повышенная потребность ребенка в жевании/кусании/сосании</li> <li>• Вялость/сонливость</li> <li>• Снижение массы тела (в тех случаях, когда снижается аппетит)</li> </ul>
Редкие симптомы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение температуры тела</li> <li>• Учащение стула</li> <li>• Заложенность носа, насморк</li> <li>• Сосание пальца</li> <li>• Тошнота/рвота</li> </ul>

отметили, что клинические особенности процесса прорезывания зубов могут зависеть от типа конституции ребенка [4]. Так, у детей с лимфатическим типом конституции прорезывание молочных зубов, как правило, происходит с запозданием и в неправильном порядке. При этом часто встречаются выраженные беспокойство, плач, нарушения характера стула, припухлость и болезненность десен, обильное слюнотечение. В случаях нервно-артритической конституции первые зубы у детей, как правило, появляются вовремя. Однако их прорезывание нередко сопровождается резкой болезненностью, возбудимостью, эпизодами плача и нарушением сна. Кроме этого, имеет место отказ от еды, могут отмечаться срыгивание, рвота и повышение температуры тела [4].

В исследовании M. Meargour et al. (2015) была проанализирована частота наиболее распространенных симптомов у детей при прорезывании молочных зубов. В исследование было включено 270 детей в возрасте от 8 до 36 мес. Самыми частыми симптомами прорезывания зубов были слюнотечение (92%), нарушение сна (82,3%) и раздражительность (75,6%). При этом указанные симптомы были более выраженными у детей с низкой массой тела при рождении. Помимо этого, маловесные дети были более чем в 2,5 раза склонны к развитию диареи [ОР = 2,90, ДИ 95% (1,56–5,40),  $p=0,001$ ]. Также авторы установили, что прорезывание клыков сопровождалось потерей аппетита чаще, чем прорезывание резцов ( $p=0,033$ ) или моляров ( $p=0,014$ ) [13].

Метаанализ, проведенный C. Massignan et al. (2016), включающий 16 исследований, посвященных изучению синдрома прорезывания зубов у детей в возрасте до 36 мес. из 8 стран (Австралия, Бразилия, Колумбия, Финляндия, Индия, Израиль, Сенегал, США), показал, что только у 30% детей прорезывание зубов протекало бессимптомно, в то время как у 70% детей имели место разные клинические проявления [14]. Среди них наиболее часто отмечали набухание десен, раздражительность и выраженное слюноотделение — в 86,8%, 68,1% и 55,7% случаев соответственно. Кроме этого, процесс прорезывания молочных зубов у ряда детей сопровождался потерей аппетита, беспокойным сном, заложенностью носа и небольшим повышением температуры тела. При этом было установлено, что обычно указанные симптомы отмечались в течение непродолжительного времени [14].

Аналогичные результаты были получены M. Macknin et al. (2000), которые показали, что у подавляющего большинства детей симптомы дискомфорта могут появиться за 4 дня до прорезывания и, как правило, купируются в течение 3 дней после появления зуба [18].

В последнее десятилетие установлено, что ключевая роль в развитии различных симптомов прорезывания зубов принадлежит провоспалительным цитокинам. По данным литературы, в десневой жидкости при первичном прорезывании зубов увеличивается концентрация таких цитокинов воспаления, как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что может объяснить клинические проявления, связанные с прорезыванием зубов [19–21].

Так, L. Shapira et al. (2003) изучали связь между прорезыванием зубов, содержанием воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в десневой жидкости и клиническими симптомами. В исследование были включены 16 здоровых детей в возрасте от 5 до 14 мес. (средний

возраст — 9,8 мес.), которые обследовались 2 раза в неделю в течение 5 мес. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к заключению, что период прорезывания зубов сопровождался значительным повышением в жидкости десен уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ . При этом было отмечено, что имела место прямая положительная корреляция между повышением концентрации определенных провоспалительных цитокинов и конкретными симптомами прорезывания. Так, было установлено, что при повышении в десневой жидкости уровня ИЛ-1 $\beta$  значительно чаще наблюдали лихорадку, желудочно-кишечные расстройства, нарушение сна и аппетита. Одновременно было отмечено, что увеличение концентрации ИЛ-8 чаще сопровождалось желудочно-кишечными расстройствами, в то время как для повышения уровня ФНО- $\alpha$  более характерны были появление лихорадки и нарушение сна [19].

Для уменьшения выраженности местных симптомов прорезывания зубов у младенцев применяются различные лекарственные средства. При этом некоторые препараты, разработанные для купирования симптомов дискомфорта при прорезывании зубов, содержат лидокаин. Однако в связи с отсутствием четкого дозирования и возможного проглатывания препарата возрастает вероятность передозировки лидокаина и развития эффектов системного характера. Учитывая высокий риск развития тяжелых побочных эффектов, в настоящее время при прорезывании зубов и стоматитах у детей рекомендуется ограничить применение препаратов, содержащих лидокаин [22]. Эксперты FDA также предупреждают о нецелесообразности использования и гомеопатических препаратов, т. к. их безопасность и эффективность не были оценены. Особую опасность при этом могут представлять гомеопатические препараты, содержащие белладонну [23]. В связи с этим среди средств, предназначенных для купирования местных симптомов прорезывания зубов, особый интерес представляет Камистад® Бэби [24].

Камистад® Бэби не содержит лидокаин, его активными ингредиентами являются экстракт цветков ромашки аптечной и полидоканол [24]. Хорошо известно позитивное терапевтическое действие экстракта цветков ромашки при различных воспалительных заболеваниях полости рта [25–28]. Благодаря экстракту цветков ромашки, входящему в состав геля Камистад® Бэби, при его использовании уменьшается выраженность местных симптомов прорезывания зубов, а также достигаются антисептический и регенерирующий эффекты. В свою очередь наличие в составе полидоканола обеспечивает обезболивающее, охлаждающее и отвлекающее действие [29]. С учетом комбинированного механизма действия и хорошей переносимости Камистад® Бэби может быть рекомендован к использованию у младенцев для эффективного и безопасного купирования местных симптомов прорезывания зубов. Камистад® Бэби выпускается в виде геля, который рекомендуется использовать 2–3 р./сут (лучше после еды и перед сном), нанося его, слегка втирая, на поверхность десен [24].

Таким образом, учитывая невысокую специфичность клинических симптомов, выявляемых при дентации, синдром прорезывания зубов является диагнозом исключения. При этом для уменьшения проявлений дискомфорта у младенцев необходимо использовать только безопасные и эффективные средства, одним из которых является Камистад® Бэби.



## Литература

1. Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 896 с. [Detskaya terapevticheskaya stomatologiya: natsional'noye rukovodstvo / pod red. V.K. Leont'yeva, L.P. Kisel'nikovoy. M.: GEOTAR-Media, 2010. 896 s. (in Russian)].
2. Казюкова Т.В., Котлуков В.К., Шевченко Н.Н., Русакова В.Д. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 4. С. 62–63 [Kazyukova T.V., Kotlukov V.K., Shevchenko N.N., Rusakova V.D. Simptomy prorezyvaniya zubov u mladentsev: sostoyaniye ili bolezni? // Peditriya. 2013. T. 92. № 4. S. 62–63 (in Russian)].
3. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В. Симптомы прорезывания молочных зубов и возможные пути фармакологического воздействия // РМЖ. 2015. Т. 22. С. 1342–1344 [Kazyukova T.V., Radtsig Ye.Yu., Pankratov I.V. Simptomy prorezyvaniya molochnykh zubov i vozmozhnyye puti farmakologicheskogo vozdeystviya // RMZH. 2015. T. 22. S. 1342–1344 (in Russian)].
4. Захарова И.Н., Холодова И.Н., Дмитриева Ю.А. и др. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим? // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 30–35 [Zakharova I.N., Kholodova I.N., Dmitriyeva Yu.A. i dr. Mozhet li fiziologicheskii protsess prorezyvaniya zubov u mladentsev byt' patologicheskim? // Meditsinskiy совет. 2016. № 1. S. 30–35 (in Russian)].
5. Кисельникова Л.П., Дроботко Л.Н. Прорезывание временных зубов у детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 3. С. 70–73 [Kisel'nikova L.P., Drobot'ko L.N. Prorezyvaniye vremennykh zubov u detey. // Peditriya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum. 2017. № 3. S. 70–73 (in Russian)].
6. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995 / пер. с англ., в 3-х тт. М.: Медицина, 1995 [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'yem; 10-y peresmotr. Vsemirnaya organizatsiya zdavoookhraneniya, Zheneva, 1995 / per. s ang., v 3 tt. M.: Meditsina, 1995 (in Russian)].
7. Markman L. Teething: facts and fiction // Pediatr Rev. 2009. Vol. 30. P. 59–64.
8. Bona G., Savastio S. Teething: from symptomatology to practical approach // Minerva Pediatr. 2018. Vol. 70 (1 Suppl 1). P. 1–10.
9. Tsang A.K.L. Teething, teething pain and teething remedies // Int Dent S Afr. 2010. Vol. 12. P. 48–61.
10. Клещенко Е.И., Жданова И.А., Лукиша А.Н. и др. Симптомы прорезывания зубов у младенцев: состояние или болезнь? // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 4. С. 78–81 [Kleshchenko Ye.I., Zhdanova I.A., Lukisha A.N. i dr. Simptomy prorezyvaniya zubov u mladentsev: sostoyaniye ili bolezni? // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2017. T. 24. № 4. S. 78–81 (in Russian)].
11. Meer Z., Meer A. Teething trouble and its management in children // Int J Dent Clin. 2011. Vol. 3. P. 75–77.
12. Niewiesk S. Maternal Antibodies: Clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies // Front Immunol. 2014. Vol. 5. P. 446.
13. Memarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies // BMC Oral Health. 2015. Vol. 15. P. 88.
14. Massignan C., Cardoso M., Porporatti A.L. et al. Signs and symptoms of primary tooth eruption: a meta-analysis // Pediatrics. 2016. Vol. 137(3). e20153501.
15. Ispas R.S., Mahoney E.K., Whyman R.A. Teething signs and symptoms: persisting misconceptions among health professionals in New Zealand // N Z Dent J. 2013. Vol. 109 (1). P. 2–5.
16. Noor-Mohammed R., Basha S. Teething disturbances; prevalence of objective manifestations in children under age 4 months to 36 months // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012. Vol. 17. P. 491–494.
17. Kiran K., Swati T., Kamala B.K., Jaiswal D. Prevalence of systemic and local disturbances in infants during primary teeth eruption: a clinical study // Eur J Paediatr Dent. 2011. Vol. 12. P. 249–252.
18. Macknin M., Piedmonte M.M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: A prospective study // Pediatrics. 2000. Vol. 105. P. 747–753.
19. Shapira J., Berenstein-Ajzman G., Engelhard D. et al. Cytokine levels in gingival crevicular fluid of erupting primary teeth correlated with systemic disturbances accompanying teething // Pediatr Dent. 2003. Vol. 25. P. 441–448.
20. Shapira L., Soskolne W.A., Sela M. et al. The secretion of PGE-2, IL-1β, IL-6, and TNF by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients // J Periodontol. 1994. Vol. 65. P. 139–146.
21. Masada M.P., Persson R., Kenedy J.S. et al. Measurement of interleukin-1α and 1β in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease // J Periodontol Res. 1990. Vol. 25. P. 156–163.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA recommends not using lidocaine to treat teething pain and requires new Boxed Warning. (Электронный ресурс). URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm402240.htm> (дата обращения: 26.05.2018).
23. FDA warns against the use of homeopathic teething tablets and gels. The FDA, an agency within the U.S. Department of Health and Human Services. September 30, 2016. (Электронный ресурс). URL: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/UCM523468> (дата обращения: 26.05.2018).
24. Камистад Бэби. Инструкция по медицинскому применению препарата. Регистр лекарственных средств России [Kamistad Bebi. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: [www.rlsnet.ru/pcr\\_tn\\_id\\_92988.htm](http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_92988.htm) (дата обращения: 26.05.2018).

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



# Камистад® Бэби

## гель при прорезывании зубов



**Полидоканол**

обладает охлаждающим и отвлекающим действием



**Экстракт цветков ромашки аптечной**

обладает успокаивающими свойствами, способствует заживлению раздраженной слизистой оболочки полости рта, ухаживает за чувствительными деснами и помогает снять воспаление



**не имеет противопоказаний**



**не содержит лидокаин**



**без возрастных ограничений**



**европейское качество\***



\* Наименование и место нахождения изготовителя: ШТАДА Арцаймittle AG, Штадаштрассе 2-18, D-61118 Бад Вилбел, Германия. Камистад® Бэби является косметическим средством. СОГР № KZ.16.01.70.001.E.001817.08.14 от 29.08.2014. Маркетинг и дистрибуция: АО «Нижфарм», РФ, 603950, Бокс №459, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7. Реклама.



# Метабиотики — комплексное решение дисбиотических проблем при различных заболеваниях

Профессор Е.Ю. Плотникова, профессор Т.Ю. Грачева

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

*Нарушение пейзажа кишечной микробиоты — одна из причин развития разнообразных патологических состояний в любой возрастной группе. С целью коррекции таких нарушений используют различные бактериологические продукты: пробиотики (препараты активной микрофлоры) и пребиотики (олигосахариды, способствующие росту позитивной флоры). Сегодня возрастает необходимость применения метаболических экстрактов из пробиотических бактерий — продуктов обмена веществ позитивной флоры, которые, подобно олигосахаридным пребиотикам, стимулируют рост микробиоты. Метаболиты таких представителей микрофлоры, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, способствуют росту позитивной кишечной флоры, а также могут быть антагонистами для патогенной микрофлоры. Накоплен большой опыт применения Хилак форте при различных патологических состояниях у пациентов разного возраста. Существуют особенности использования данного препарата в определенных клинических ситуациях. Опубликованы работы, посвященные использованию препарата Хилак форте в практической медицине как в России, так и за рубежом. В результате исследований эффективности препарата было установлено, что его свойства пребиотика не только направлены на оптимизацию функционального состояния кишечника, но и участвуют в регуляции важных гомеостатических механизмов на уровне макроорганизма.*

**Ключевые слова:** дисбиоз, желудочно-кишечный тракт, метабиотик, Хилак форте.

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю. Метабиотики — комплексное решение дисбиотических проблем при различных заболеваниях // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 72–76.

## ABSTRACT

**Metabiotics — the complex solution of dysbiotic problems at various diseases**

**Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu.**

*Kemerovo State Medical University*

*In any age group, disorders of intestinal microflora are among the causes of various pathological conditions. To correct those disorders, probiotics (products of active microorganisms) and prebiotics (oligosaccharides that stimulate the growth of beneficial microflora) are utilized. These days, the use of metabolic extracts from probiotic bacteria, which being similar to oligosaccharide prebiotics in that they stimulate the growth of beneficial bacteria, attracts more attention. The metabolites from such microflora representative species as *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* facilitate the growth of beneficial intestinal microflora, and can act as antagonists of pathogenic microflora. A great experience of using Hylak forte with various pathological conditions in patients of different ages has been accumulated. There are specific uses of this drug in certain clinical situations. The works devoted to the use of Hylak forte in practical medicine are published both in Russia and abroad. As a result of studies of the effectiveness of the drug it was found that its prebiotic properties are aimed not only at optimizing the functional state of the intestine, but they also participate in the regulation of important homeostatic mechanisms at the level of the macroorganism.*

**Key words:** dysbiosis, gastrointestinal tract, metabiotic, Hylak forte.

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu. Metabiotics — the complex solution of dysbiotic problems at various diseases // RMJ. 2018. № 5(II). P. 72–76.

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних 10–20 лет показали, что кишечные микроорганизмы (включая пробиотические штаммы) способны разрушать и метаболизировать сложные пищевые питательные вещества и эндогенные вещества (слюна, соединения желудочно-кишечного сока, эпителиальные клетки, мертвые микробные клетки и т. д.). Это приводит к образованию биоактивных веществ с низ-

кой молекулярной массой, которые могут быть локализованы как внутри, так и вне микробных клеток и обнаруживаются в содержимом кишечника или проходят через барьер кишечного эпителия, определяются в различных жидкостях, органах и тканях человека. Эти соединения, полученные из пробиотических (симбиотических) микробов, образуют так называемый пробиотический метаболизм. Взаимодействуя с соответствующими прокари-

отическими и эукариотическими клеточными мишенями, эти биологически и фармакологически активные соединения могут контролировать многие генетические, эпигенетические и физиологические функции; биохимические и поведенческие реакции, обмен информацией. Некоторые комменсальные микробы, включая пробиотики, могут выделять различные сигнальные молекулы, которые модифицируют межбактериальную сигнализацию (закалку кворума) и подавляют экспрессию генов вирулентности в патогенах или стимулируют рост полезных местных кишечных микроорганизмов. По мнению ряда исследователей, пробиотики, имеющиеся в продаже в настоящее время, следует рассматривать как первое поколение средств, направленных на коррекцию микробиологических нарушений. В будущем это поколение традиционных пробиотиков будет усовершенствовано посредством производства естественных метабитиков (изготовленных на основе текущих пробиотических штаммов) и синтетических (или полусинтетических) метабитиков (ряд авторов используют термин «алиментарные фармакобиотики»), которые будут аналогами или улучшенными копиями натуральных биоактивных веществ, полученных за счет симбиотических микроорганизмов [1–3].

**Метабитиками** называют препараты нового поколения, которые помогают кишечной микрофлоре правильно выполнять свою работу. Более точное определение этой группы было сформулировано профессором Б. А. Шендеровым [4]: метабитики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболитические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма хозяина. Они поддерживают полезные бактерии и изгоняют опасных и бесполезных чужаков — в этом смысле метабитики похожи на пробиотики, только действуют напрямую и при этом никаких бактерий в себе не содержат. В чем же тогда их секрет? Метабитики справедливо можно отнести к средствам нового поколения управления микробиотой толстой кишки как экосистемой и метаболитическим органом. Они перспективны для коррекции различных функциональных нарушений органов и систем, возникающих вследствие дисбиоза. Активные метаболиты обладают комплексом положительных эффектов: антибактериальные свойства позволяют бороться с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника; благодаря ферментной активности гидролитических энзимов улучшается пищеварение; усиливается иммунная защита организма.

Их преимущества [5]:

- ♦ в отличие от пробиотических микробов не вступают в конфликт (антагонистические взаимоотношения) с собственной микробиотой пациента;
- ♦ начинают действовать «здесь и сейчас».

Терапевтический эффект метабитиков обусловлен сочетанием нескольких основных действий: способностью обеспечивать необходимые для нормального взаимодействия эпителия и микрофлоры условия гомеостаза в контактной зоне, а также прямым влиянием на физиологические функции и биохимические реакции макроорганизма,

воздействуя на активность клеток и биопленок. При этом стимулируется собственная микрофлора организма. Такая терапия адекватно физиологична, поскольку осуществляет регулирующее влияние на симбионтные отношения хозяина и его микрофлоры и теоретически способна сводить к минимуму возможность побочных эффектов проводимого лечения [6].

### Состав метабитика Хилак форте

Одним из первых представителей группы метабитиков стал **Хилак форте** (Ratiopharm GmbH, Германия). В препарате содержится пастеризованный концентрат продуктов обмена сахаролитических (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* и *Enterococcus faecalis*) и протеолитических (*Escherichia coli*) представителей индигенной микрофлоры, содержащий короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Дополнительно в состав Хилак форте входят биосинтетические молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбат калия, сбалансированный комплекс буферных солей (натрия фосфат гептагидрат; калия фосфат) и ряд аминокислот. Биологическая активность 1 мл препарата Хилак форте соответствует активности примерно 100 млн живых микроорганизмов [7].

Содержащиеся в Хилак форте КЦЖК способствуют восстановлению поврежденной микрофлоры кишечника при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки, способствуют восстановлению нарушенного водно-электролитного баланса в просвете кишки [7]. Продукты метаболизма нормальной микрофлоры, входящие в состав Хилак форте, стимулируют регенерацию всего спектра физиологической флоры. На фоне ускорения развития нормальных симбионтов кишечника под воздействием Хилак форте нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К, восстанавливаются пищеварительная, обезвреживающая, синтетическая функции микрофлоры, улучшаются физиологические свойства слизистой оболочки ЖКТ, поддержка водного и ионного гомеостаза [8].

О. А. Громова и соавт. провели фармакохимическое исследование препарата Хилак форте. Сравнение с установленными в РФ уровнями предельно допустимых концентраций (ПДК) по каждому элементу показало, что содержание условно-токсичных элементов в препарате было ниже ПДК в 2–2240 раз, т. е. Хилак форте характеризуется высокой степенью чистоты. Практически полное отсутствие в составе препарата токсических и условно-токсических микроэлементов является существенно важным для обеспечения международных стандартов качества для лекарственных препаратов — GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика) и GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика). Присутствие в составе препарата значительного количества калия и фосфора специфически воздействует на определенные ферменты энергетического метаболизма и биосинтеза. Группа эссенциальных биоэлементов К, Mg, Ca, B, Br, Cu, Zn, Mn в составе Хилак форте участвует в поддержании иммунитета и физиологического функционирования микробиоты. Исследователи сделали вывод, что молекулярные компоненты препарата Хилак форте способствуют синтезу и переработке витаминов и КЦЖК, селена, а калий и другие микроэлементы в составе препарата принципиально важны для



выживания клеток микробиоты посредством воздействия на энергетический метаболизм, способствуя рациональной терапии дисбактериоза кишечника [9].

#### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБИОТИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Сегодня накоплен большой опыт применения Хилак форте при различных патологических состояниях у пациентов разного возраста. Существуют особенности использования данного препарата в определенных клинических ситуациях. Опубликованы работы, посвященные использованию препарата Хилак форте в практической медицине как в России, так и за рубежом [8, 10–13].

В результате исследований эффективности препарата было установлено, что его свойства метабиотика не только направлены на оптимизацию функционального состояния кишечника, но и участвуют в регуляции важных гомеостатических механизмов на уровне макроорганизма. Независимым экспертным комитетом препарату Хилак форте присуждена премия «Платиновая уния» в 2003 г. [14]. Данный препарат реализует свое положительное влияние на физиологические функции макроорганизма в результате модуляции иммунных реакций, изменения функции макрофагов, продукции цитокинов, активации иммунной системы, связанной со слизистыми оболочками. Хилак форте, нормализуя водно-электролитный баланс и рН в просвете кишечника, является мягким регулятором моторной функции толстой кишки, способствует быстрому восстановлению биоценоза кишечника через нормализацию позитивной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки. Благодаря тому, что Хилак форте содержит биосинтетическую молочную кислоту и ее буферные соли, препарат нормализует кислотность в пищеварительном тракте независимо от состояния секреторной функции желудка. Молочная кислота создает условия, неблагоприятные для патогенных микроорганизмов [15, 16].

Препарат Хилак форте продемонстрировал высокие показатели эффективности при лечении дисбактериоза кишечника у пациентов с *хроническим гастритом* [17].

В контролируемом клиническом исследовании была исследована эффективность Хилак форте в лечении *сальмонеллеза* у младенцев. У пациентов, получавших Хилак форте, период фекальной экскреции сальмонеллы был значительно ( $p=0,0022$ ) укорочен по сравнению с таковым у контрольной группы. Побочных эффектов в данном исследовании выявлено не было. Хилак форте оказался эффективным при терапии энтерита у младенцев; период экскреции сальмонеллы был значительно снижен [18].

Л. Н. Мазанкова и соавт. в контролируемом сравнительном исследовании двух средств, одним из которых был Хилак форте, у детей с *острой кишечной инфекцией* (ОКИ) и осмотической диареей выявили, что Хилак форте вызывал более быстрое и стойкое купирование основных симптомов (интоксикации, обезвоживания, кишечного и абдоминального синдромов); сократились сроки пребывания больных в стационаре. После 7-дневного курса Хилак форте состав микрофлоры ЖКТ не изменился; общее содержание летучих жирных кислот и их соотношение нормализовались. Результаты этого исследования позволяют рекомендовать Хилак форте для лечения легких и среднетяжелых форм ОКИ у детей [19].

Т. А. Руженцова и соавт. наблюдали 90 детей (3 группы по 30 человек) в возрасте от 1 мес. до 7 лет с установленным диагнозом *ОКИ* в первые 72 ч от начала заболевания. В группу I вошли 30 детей, которым в схему лечения к базисной терапии был добавлен Хилак форте в стандартных дозах, согласно инструкции, до или во время приема пищи по 20–40 капель 3 р./сут, а детям первого года жизни — по 15–30 капель. Капли разбавляли небольшим количеством жидкости (за исключением молока). В группу II вошли 30 детей, которым не назначали никаких пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков или метабиотиков. Группу III составили 30 пациентов, которым в схему лечения были включены различные пробиотики, содержащие живые лакто- и бифидобактерии в возрастных дозировках. При добавлении к базисной терапии ОКИ Хилак форте или пробиотиков, содержащих живые лакто- и бифидобактерии, длительность основных симптомов — рвоты и диареи достоверно сокращалась. При оценке эффективности терапии было обращено внимание на то, что частота развития аллергических реакций (уртикарной сыпи) была достоверно выше ( $p<0,05$ ) у пациентов, в терапии которых Хилак форте и другие пробиотики не использовались (11% в группе II по сравнению с 3,7% в группе I и 4,5% в группе III). Данное исследование продемонстрировало, что назначение дополнительно к базисной терапии ОКИ любой этиологии Хилак форте снижает продолжительность основных симптомов — рвоты и диареи у детей, а вместе с тем уменьшает риск развития аллергических реакций [20].

И. Т. Щербаков и соавт. выявили регрессию атрофии слизистой оболочки толстой кишки при *хроническом язвенном колите* с патогенным дисбактериозом, исчезновение дистрофии эпителия и восстановление его функциональной способности, снижение степени активности патологического процесса и санацию пристеночной микробиоты от кампилобактерий на фоне применения Хилак форте [21].

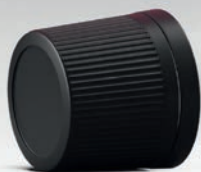
Л. К. Пальгова и соавт. провели большое сравнительное клиническое исследование, включавшее 352 пациентки с различной патологией внутренних органов и экстрагенитальными заболеваниями. Пациентки получали антибактериальную терапию, которая сопровождалась частым развитием *антибиотико-ассоциированной диареи*. При назначении Хилак форте нормализация биоценоза кишечника достигнута у 96% беременных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, у всех больных с хроническими формами лейкозов, у 86% — с острыми гемобластозами и у 76–98% — с воспалительными заболеваниями почек. Это исследование продемонстрировало широкий спектр активности, выгодные фармакокинетические свойства, хорошую переносимость, высокие показатели безопасности применения Хилак форте при большом числе показаний, в т. ч. у пациентов с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями [22].

Применение Хилак форте у пациентов с *функциональными запорами* в большинстве случаев приводит к нормализации стула, улучшает его характеристики, стимулирует рост бифидо- и лактобактерий, способствует снижению рН кала с ингибированием роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При этом особую помощь Хилак форте оказывает в детской популяции до года, т. к. применение многих лекарственных средств для ликвидации запоров в этой возрастной группе существенно

НОВИНКА!

ЛЕЧЕНИЕ

СО ВКУСОМ



teva

Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. Предназначено для специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35. E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru. HLKF-RU-00326-Pharm-HCP

Реклама

ограничено. Продолжительность лечения Хилак форте при функциональных запорах составляет 2–6 нед. При длительном применении и адекватной дозе препарата не было зарегистрировано никаких побочных явлений [14].

А.А. Плоскирева и соавт. провели многоплановое исследование адаптогенных свойств Хилак форте в дополнение к антибиотикам при *острых респираторных инфекциях* (ОРИ) у детей. Авторы исследования сделали следующие выводы [23]:

1. Включение метабиотика Хилак форте в комплексную антибактериальную терапию осложненных форм ОРИ у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотико-ассоциированных диарей.
2. Метабиотик Хилак форте у детей, больных ОРИ, вызывает изменение неспецифической резистентности организма путем развития адаптационных реакций.
3. Полученные результаты наглядно свидетельствуют о целесообразности использования метабиотика Хилак форте при приеме антибиотиков для комплексной терапии ОРИ у детей в качестве средства, оказывающего адаптивное действие, способствующего восстановлению микробиоценоза ЖКТ, что и повышает эффективность проводимой терапии.

Использование препарата Хилак форте в *сочетании с антибиотиками* приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших отдельно препараты, содержащие бифидобактерии или лактобактерии. Существенные изменения на фоне применения данного метабиотика определялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что Хилак форте активизирует процесс репарации слизистой. Установлено протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [16, 24]. В ряде случаев Хилак форте может быть более эффективным, чем пробиотики, для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, а именно в тех случаях, когда бактерии, входящие в состав пробиотика, не имеют резистентности к используемому антибиотику и не приводят к ожидаемому восстановлению микрофлоры [25].

Высокий профиль безопасности Хилак форте в *неонатологии* исследовал и подтвердил Ю.С. Акоев. Это имеет большое значение, поскольку у детей первых недель жизни, особенно недоношенных, нередко наблюдаются дисбиотические нарушения [26]. Положительными качествами препарата считаются его хорошая переносимость при минимуме нежелательных реакций, что представляет значительный практический интерес, ибо высокие показатели безопасности Хилак форте позволяют использовать его в неонатологии, у детей раннего возраста, а также у беременных и кормящих женщин [8, 27–30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование продуктов метаболизма бактерий *E. coli*, *E. faecalis*, *L. acidophilus*, *L. helveticus* влияет на рост и развитие позитивной флоры и тормозит рост патогенной флоры, что перспективно при коррекции микробиотических нарушений. Хилак форте показан при самых разнообразных состояниях, сопровождающихся нарушением «микробного баланса»: мальдигестии и мальабсорбции различного происхождения, нарушении перистальтической активности кишечника, в периоде выздоровления после острых инфекционных энтероколитов и т. д. Назначение Хилак форте целесообразно во время лечения антибиотиками и некоторое время после их отмены для коррекции нарушений состава кишечной микрофлоры. Хилак форте характеризуется высокими показателями эффективности и хорошей переносимостью. Препарат можно назначать не только взрослым, но и детям грудного возраста. Хилак форте рекомендуется принимать внутрь до или во время еды, разбавив небольшим количеством жидкости (не щелочной реакции!). Начальная доза для взрослых составляет 40–60 капель 3 р./сут; для детей — 20–40 капель 3 р./сут; для детей грудного возраста — 15–30 капель 3 р./сут. По мере клинического улучшения доза может быть уменьшена наполовину. Хилак форте нельзя принимать в одно время суток с антацидными препаратами и адсорбентами, поскольку антациды нейтрализуют, а адсорбенты снижают эффект кислот, входящих в состав препарата [31, 32]. ▲

## На правах рекламы.

**Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, Россия, г. Москва, ул. Валовая, д. 35, тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35, [www.teva.ru](http://www.teva.ru). HMKF-RU-00348-Doc-Pharm.**

## Литература

1. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2013. Vol. 24. P. 203–299.
2. Caselli M., Vaira G., Calo G. et al. Structural bacterial molecules as potential candidates for an evolution of the classical concept of probiotics // *Adv Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 372–376.
3. Baugher J.L., Klaenhammer T.R. Invited review. Application of omics tools to understanding probiotic functionality // *J Dairy Sci.* 2011. Vol. 94. P. 4753–4765.
4. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы.* 2014. № 5. С. 72–80 [Shenderov B.A. Mikrobnaia ekologiya cheloveka i ee rol v podderzhanii zdorovya // *Metamorfozy.* 2014. № 5. С. 72–80 (in Russian)].
5. Ардатская М.Д., Столярова Л.Г., Архипова Е.В., Филимонова О.Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // *Трудный пациент.* 2017. № 6–7 (Т. 15). С. 35–39 [Ardatskaya M.D., Stolyarova L.G., Arhipova E.V., Filimonova O. Yu. Metabiotiki kak estestvennoe razvitiye probioticheskoy kontseptsii // *Trudnyiy patsient.* 2017. № 6–7 (Т. 15). С. 35–39 (in Russian)].
6. Бондаренко В.М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микрoэкологических нарушениях // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. С. 437–443 [Bondarenko V.M. Metabolitnyie probiotiki: mehanizmyi terapevticheskogo efekta pri mikroekologicheskikh narusheniyah // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. С. 437–443 (in Russian)].
7. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А. и др. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1999. № 1. С. 66–70 [Bondarenko V.M., Boev B.V., Lykova E.A. i dr. Disbakteriozy zheludочно-kishechnogo trakta // *Rossiiskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii.* 1999. № 1. С. 66–70 (in Russian)].
8. Грачева Н.М., Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Партин О.С. Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза // *Consilium Medicum.* 2004. № 1. С. 31–34 [Gracheva N.M., Leont'eva N.I., Shcherbakov I.T., Partin O.S. Hilak forte v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrymi kishechnymi infekciyami i hronicheskimi zabolevaniyami zheludочно-kishechnogo trakta s yavleniyami disbakterioza // *Consilium Medicum.* 2004. № 1. С. 31–34 (in Russian)].

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



# Фармакотерапия острых респираторных инфекций у детей: возможности снижения лекарственной нагрузки

Д.м.н. В.А. Булгакова

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Острые инфекции дыхательных путей служат наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью. Повторные респираторные вирусные инфекции и их осложнения у детей являются существенным бременем как для семьи, так и для общества. Острые респираторные инфекции с их разнообразием клинических проявлений могут являться поводом для необоснованного назначения лекарственных препаратов, полипрагмазии и полифармазии. Проблема эффективного и безопасного лечения и профилактики острых респираторных инфекций — одна из актуальных в клинической педиатрии. В статье рассматривается возможность применения в терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) противовирусного средства с иммуностимулирующим действием Изопринозина (инозин пранобекс). Автором представлен обзор научных данных об эффективности и переносимости этого препарата. Показано, что его механизм действия с двойным терапевтическим эффектом (противовирусным и иммуностимулирующим) позволяет снизить потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств при лечении ОРВИ. Применение Изопринозина позволяет сократить продолжительность и уменьшить тяжесть симптомов ОРВИ, потребность в назначении других лекарственных средств (в т. ч. антибиотиков) и восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, вирусы, иммунный ответ, противовирусные препараты, инозин пранобекс, Изопринозин.

**Для цитирования:** Булгакова В.А. Фармакотерапия острых респираторных инфекций у детей: возможности снижения лекарственной нагрузки // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 77–80.

## ABSTRACT

Pharmacotherapy of acute respiratory infections in children: the possibility of reducing the drug load  
Bulgakova V.A.

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow

Acute respiratory infections are the most common cause of application for medical help. Repeated respiratory viral infections and their complications in children are a significant problem for both the family and society. Often, especially in young children, a viral infection of the respiratory tract leads to the development of serious complications, the attachment of a bacterial infection, which contributes to a more severe course and a change in the clinical picture of the disease. Acute respiratory infections with their variety of clinical manifestations may cause an unreasonable drug prescription, polypragmasy and polypharmacy. The problem of effective and safe treatment and prevention of acute respiratory infections is one of the most urgent issues in clinical pediatrics. The article considers the possibility of using Isoprinosine (Inosine pranobex), an antiviral agent with the immunostimulating action, in the therapy of acute respiratory viral infections (ARVI). The author presents an overview of scientific data on the efficacy and tolerability of this drug. It is shown that its mechanism of action with a dual therapeutic effect (antiviral and immunostimulating) makes it possible to reduce the need for additional prescription of other drugs for ARVI treatment. The use of Isoprinosine can reduce the duration and severity of symptoms of acute respiratory viral infection, the need for prescribing other medicines (including antibiotics), and restore the immunity suppressed by viral infection.

**Key words:** acute respiratory infections, viruses, immune response, antiviral drugs, inosine pranobex, Isoprinosine.

**For citation:** Bulgakova V.A. Pharmacotherapy of acute respiratory infections in children: the possibility of reducing the drug load // RMJ. 2018. № 5(II). P. 77–80.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции верхних дыхательных путей представляют собой наиболее распространенные острые заболевания и характеризуются высоким риском развития осложнений у детей [1, 2]. Ежегодно только в США с осложненным течением острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа госпитализируются в среднем около 20 тыс. детей [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения,

от ОРВИ и их осложнений в мире ежегодно умирают 4 млн детей в возрасте до 5 лет [4]. Респираторные инфекции наносят существенный экономический ущерб. Большинство результатов эпидемиологических исследований свидетельствуют, что среднее число острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в возрасте младше 5 лет составляет до 5–6 раз в год и около 3–4 раз в год — у детей старшего возраста [5].

## Этиология ОРВИ

Возбудителями ОРВИ могут быть вирусы, бактерии и атипичная микрофлора (микоплазма, хламидофила). Но в подавляющем большинстве случаев (90–95% всех ОРВИ у детей) этиологическим фактором являются вирусы, что оправдывает употребление в практике термина «острая респираторная вирусная инфекция» [1]. На сегодняшний день известно более 200 представителей разных семейств вирусов — возбудителей ОРВИ, среди которых основное значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирус, реовирусы, энтеровирусы [5].

В большинстве случаев ОРВИ имеет циклическое течение и является саморазрешающимся заболеванием, т. е. заканчивается полным выздоровлением пациента. Однако нередко, особенно у детей младшего возраста, вирусная инфекция респираторного тракта приводит к развитию серьезных осложнений, присоединению бактериальной инфекции, что способствует более тяжелому течению и изменению клинической картины болезни [6].

## ПАТОГЕНЕЗ ОРВИ

Наряду с эпидемиологическими причинами, в т. ч. высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, детский организм сам по себе предрасполагает к высокой заболеваемости: и по причине отсутствия иммунного опыта, и в связи с особенностями анатомического строения, физиологических процессов. В отличие от взрослых у детей недостаточно сформирована способность быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке, снижены возможности адаптивного звена иммунного ответа. Повреждающее действие вирусов реализуется как путем непосредственного воздействия на слизистую дыхательных путей, так и опосредованно, путем воздействия на иммунную систему. Вирусы снижают барьерную функцию, способствуют окклюзии дыхательных путей, снижению газообмена и развитию дыхательной недостаточности. Известны аллергизирующие эффекты как самих вирусов, так и продуктов их распада. Вирусная инфекция является триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания. Вследствие инфекционного воспаления, вызванного вирусными патогенами, может присоединяться или активизироваться бактериальная инфекция, в т. ч. сапрофитная [6]. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунорезистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии [7]. Склонность к повторным инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [8, 9].

## Лечение ОРВИ

Медикаментозное лечение занимает важное место в комплексной терапии детских болезней, в т. ч. респираторной инфекции, при этом существенное значение имеет рациональное применение фармакопрепаратов. Дети наиболее уязвимы в плане возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) из-за незрелости систем, вовлеченных в поглощение, метаболизм, транспортировку

и элиминацию лекарственных препаратов, что должно быть учтено при проведении фармакотерапии у детей [10].

На фармацевтическом рынке представлено широкое разнообразие лекарственных средств, предназначенных для терапии ОРВИ. В то же время именно ОРВИ с их разнообразием клинических проявлений могут являться поводом для необоснованного назначения лекарственных препаратов и полифармации. Стремление максимально быстро облегчить состояние больных, купировать каждый симптом болезни (лихорадка, насморк, чихание, кашель, боль в горле, нарушение общего состояния разной выраженности, головная боль) неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку на организм ребенка, ведет к полипрагмазии и полифармации: число препаратов, назначаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает 3–5 и более [11]. Показано, что уже при сочетании более трех препаратов сложно предсказать возможные вероятные лекарственные взаимодействия, т. к. и сами препараты, и их активные и неактивные метаболиты могут сочетаться в совершенно непредсказуемых соединениях, оказывающих различные, в т. ч. токсические, воздействия [12].

В последние годы лечение ОРВИ осложняет проблема резистентности возбудителей к противомикробным препаратам, в т. ч. вирусов гриппа к противовирусным химиопрепаратам [13, 14]. В настоящее время большинство назначений антибактериальных препаратов, особенно у детей, осуществляется в амбулаторной практике, при этом в половине случаев назначение антибиотиков является необоснованным [15]. Антибиотики широко применяются при ОРВИ (среднем остром отите, остром тонзиллите), хотя известно, что этиологическая значимость бактериальной инфекции при этих состояниях незначительна [16].

Кроме антибиотиков для лечения ОРВИ часто назначаются иммуномодулирующие препараты и средства симптоматической терапии. Результаты фармако-эпидемиологического исследования показывают, что для лечения одного эпизода ОРВИ у детей дошкольного возраста в 84% случаев назначаются иммуномодулирующие препараты, в 64% — антибактериальные, в 42,4% — жаропонижающие средства [17]. При этом у детей с повторными ОРВИ лекарственная нагрузка значительно выше, чем у эпизодически болеющих детей: жаропонижающие средства этим детям назначаются в 2,4 раза, антибактериальные препараты — в 1,8 раза чаще.

Нередко назначаемые для облегчения симптомов ОРВИ, особенно детям с аллергическими заболеваниями, антигистаминные препараты не только не оказывают клинически значимого влияния на носовую обструкцию, ринорею или чихание, но также могут привести к НЛР [18]. Известно, что антигистаминные препараты первого поколения обладают антихолинергическим действием и выраженным нежелательным седативным эффектом. Антигистаминные препараты второго поколения не имеют подобных эффектов и, скорее всего, могут рассматриваться для профилактики обострения аллергического воспаления при ОРВИ у пациентов с аллергией. Однако уже показано, что серьезные НЛР могут развиваться и на антигистаминные препараты второго поколения, что не оправдывает их применение в терапии ОРВИ [19].

Для лечения ОРВИ, особенно при повторных респираторных инфекциях, интерес представляют лекарственные молекулы, имеющие многоцелевое — противовирусное и иммуностропное действие, что позволяет избежать полифармации. С одной стороны, такие препараты обладают универсальными прямыми противовирусными эффектами, подавляя репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих

вирусов, с другой — одновременно стимулируют иммунологические реакции макроорганизма, необходимые для разрешения инфекционно-воспалительного процесса [20, 21].

#### ИНОЗИН ПРАНОБЕКС

Среди терапевтических молекул с многоцелевыми эффектами интерес представляет инозин пранобекс — синтетическое производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из инозина (гипоксантин-рибозид), пара-ацетиламинобензойной кислоты (ацидобена) и N, N-диметиламино-2-пропанола (димепранола) в соотношении 1:3:3. Он получен путем соединения инозина со вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и, таким образом, усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Возможно, что сходство инозина пранобекса с образующимися в организме соединениями и обуславливает хорошую переносимость препарата [22].

Инозин пранобекс включен в международную классификацию лекарственных средств (АТС) и представлен в группе противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования и в группе иммуностимулирующих средств (L); препарат лицензирован во многих зарубежных странах для лечения вирусных инфекций. В Российской Федерации оригинальный препарат инозина пранобекса *Изопринозин* был зарегистрирован в 1997 г. для лечения некоторых острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике. В нашей стране применение препарата в форме таблеток разрешено у детей с 3 лет. При ОРВИ препарат назначают из расчета 50 мг/кг/сут в течение всего острого периода болезни: детям с 3 лет — по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки, дозу делят на 3–4 приема. Длительность терапии определяется течением заболевания и может составлять от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача [23].

В организме инозин пранобекс стимулирует неспецифический иммунный ответ, который не зависит от конкретного вирусного антигена, ответственного за развитие ОРВИ. В исследованиях было показано, что, стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов-1, -2, интерферона- $\gamma$  [24–26]. Инозин пранобекс повышает функциональную активность НК-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов [24, 27]. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров компонента и вирус-нейтрализующих антител [23, 28]. Таким образом, активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет

синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Иммуномодулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству.

Противовирусное действие инозина пранобекса заключается в подавлении репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса [29–31]. Полагают, что противовирусный механизм препарата реализуется уже к концу первых суток приема [32, 33]. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полноценных как РНК, так и ДНК типов вирусов, т. е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается вирулемия [30]. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано наличие у Изопринозина противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в т. ч. типа А (H1N1) pdm/09 и В, гриппа птиц А (H5N2), РС-вируса, адено- и парагриппозных вирусов, а также способности защищать животных от летальной гриппозной инфекции [34–36].

#### ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОПРИНОЗИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуностимулирующими средствами с противовирусной активностью [20, 36, 37]. Профиль безопасности препарата был установлен клиническими исследованиями при различных показаниях и в разных популяциях [20, 32, 33, 38]. По данным исследователей, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата. При длительном приеме (более 2 нед.) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, поэтому после 2-х нед. применения Изопринозина следует провести контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче [20, 23].

Данные публикаций по изучению эффективности инозина пранобекса у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями свидетельствуют, что применение препарата при ОРВИ снижает степень тяжести и сокращает продолжительность болезни; уменьшает число рецидивов и осложнений респираторных инфекций [20, 36, 39, 40]. Важным результатом применения инозина пранобекса является отмечаемое во всех исследованиях уменьшение потребности в дополнительном назначении антибиотиков и других лекарственных средств, что важно в плане снижения чрезмерной лекарственной нагрузки при лечении респираторных инфекций.

Согласно результатам клинических исследований, применение инозина пранобекса при *гриппоподобных заболеваниях* сокращает продолжительность и снижает степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) [41].

Показатели эффективности и профиль безопасности Изопринозина при ОРВИ изучены у детей с *атопической бронхиальной астмой* [37]. Препарат назначался внутрь в лечебных дозах из расчета 50 мг/кг массы тела



на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 7 сут. При этом исключалось использование противовирусных химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, часто применяемых для лечения ОРВИ у детей в нашей стране. Показатели эффективности терапии оценивались по срокам уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, по данным лабораторного исследования, свидетельствующим об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа, данным иммунного статуса. Результаты клинического мониторинга позволили констатировать более легкое течение гриппа и ОРВИ у детей, получавших Изопринозин. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причем у всех наблюдаемых — свыше 2 сут, а почти у 1/3 — до 4 сут и более. В основной группе у 27 (90%) больных продолжительность лихорадки составила не более 2 сут. Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако длительность в группе сравнения — в 1,5–2 раза дольше ( $p < 0,05$ ). У детей, получавших препарат, в динамике по окончании терапии установлены повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4+, sCD25, интерлейкинов 8 и 12 ( $p < 0,05$ ) и уменьшение концентрации sCD30, фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p < 0,05$ ); обнаружена тенденция к незначительному снижению уровня интерлейкина 4 ( $p > 0,05$ ), увеличению концентрации интерферона- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), сохранявшимся и в период реконвалесценции.

Исследование клинической эффективности препарата у детей при ОРВИ со *стенозирующим ларинготрахеобронхитом* среднетяжелого течения показало, что при приеме инозина пранобекса наблюдалось уменьшение основных симптомов болезни в большинстве случаев на 2–3 сут терапии по сравнению с таковыми у группы детей, не получавших противовирусного лечения. При этом уже на 2-е сут лечения в 85% случаев отмечалось снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезали проявления ринита, у 75% — ларинготрахеобронхита, у 60% — влажного продуктивного кашля. В то же время, по данным авторов, у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезали на 3-й день лечения лишь в 50% случаев, а остальным пациентам требовалось дополнительное назначение лекарственных препаратов [42].

Результаты сравнительной оценки противовирусной терапии эпизода ОРВИ препаратами инозина пранобекса (Изопринозин) и римантадина у *часто болеющих детей* показали эффективность этиотропной терапии. Однако у пациентов, получавших Изопринозин (1-я группа — основная), гипертермия купировалась на 1,9 сут быстрее, вялость исчезала на 1,7 сут раньше, снижение аппетита — на 1,5 сут быстрее, чем у больных, получавших римантадин (2-я группа — сравнения), и у пациентов без противовирусной терапии (3-я группа — контрольная). В 1-й группе пациентов отмечено достоверное уменьшение продолжительности катаральных симптомов: гиперемии в зеве — на 2 дня; кашля — на 1,6 дня ( $p < 0,05$ ) и среднетяжелого состояния — на 1,9 дня ( $p < 0,05$ ). Применение инозина пранобекса способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов ОРВИ и сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов на 2-е сут ( $p < 0,05$ ). У больных 1-й группы отмечена нормализация

уровня С-реактивного белка и индекса лейкоцитарной интоксикации к 5-му дню лечения, у детей 2-й группы в эти же сроки зарегистрированы лишь тенденции к снижению данных показателей и достоверное отличие от показателей 1-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p < 0,05$ ) групп [42].

Метаанализ клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у пациентов со *сниженной иммунной резистентностью* по результатам 10 опубликованных исследований, включавших данные 2534 человек (дети и взрослые), также подтвердил его показатели эффективности [20]. Показаны снижение степени тяжести и сокращение длительности проявления ОРВИ вирусной этиологии при использовании препарата в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункционального потенциала иммунной системы.

Недавно были опубликованы результаты пострегистрационного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, в котором оценивались показатели эффективности инозина пранобекса (Изопринозина) у пациентов с клинически диагностированным *гриппоподобным заболеванием* (ГПЗ), включая пациентов с подтвержденным лабораторным обследованием ОРВИ, вызванными вирусами гриппа А или В, РС-вирусом, аденовирусами или вирусами парагриппа 1-го или 3-го типов [21]. В исследовании также оценивались показатели эффективности инозина пранобекса у пациентов с сопутствующими заболеваниями и ожирением. Результаты исследования продемонстрировали эффективность инозина пранобекса по сравнению с плацебо у лиц как с клинически диагностированными ГПЗ, так и с лабораторно верифицированными ОРВИ, подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата для лечения ОРВИ. В то же время авторы связывают показатель эффективности препарата с уровнем содержания лекарства в плазме крови и указывают на необходимость дальнейших исследований по определению стратегии дозирования в отдельных популяциях пациентов, например, с избыточной массой тела.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день накоплена доказательная база, подтверждающая высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности применения инозина пранобекса при ОРВИ у детей. Наличие у инозина пранобекса двух механизмов противовирусного действия — непосредственного (за счет подавления репликации вирусов) и опосредованного (за счет стимуляции различных звеньев иммунитета) позволяет использовать его для эмпирической терапии при вирусных инфекциях с неverified этиологией, в т. ч. при вирусной микстинфекции [23]. Применение Изопринозина в лечении ОРВИ позволяет сократить продолжительность и уменьшить тяжесть симптомов болезни, потребность в назначении других лекарственных средств (в т. ч. антибиотиков), восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет [20, 21, 36]. ▲

*Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-35, e-mail: info@teva.ru ISPR-RU-00490-DOK.*

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





# Младенческие колики: от патогенеза к лечению

Д.м.н. Т.А. Руженцова

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

## РЕЗЮМЕ

Младенческие колики остаются одной из самых частых причин обращений родителей к педиатрам на первом году жизни ребенка. В большинстве случаев колики появляются на 2–4-й нед. жизни малыша и заканчиваются к концу 4–5-го мес. В статье представлены основные сведения о патогенезе младенческих колик. Сделан акцент на влияние различных факторов, характерных для детей первых месяцев жизни: незрелость пищеварительной и нервной систем, а также нестабильность и дисбаланс микрофлоры как причины их развития. У некоторых детей преобладающими причинами колик становятся неправильное вскармливание с быстрым сосанием, аэрофагией, перекормом, насильственным кормлением или неверное разведение смесей. Рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики с тщательным исключением органической патологии, требующей специальной терапии или хирургических вмешательств. Описываются возможные существующие на сегодняшний день методы лечения и причины частой неэффективности различных терапевтических подходов. Обоснованы показания для назначения симетикона (Боботика) в каплях как эффективного препарата первого выбора для купирования младенческих колик, независимо от преобладающего звена патогенеза.

**Ключевые слова:** метеоризм, младенец, колики, симетикон, Боботик.

**Для цитирования:** Руженцова Т.А. Младенческие колики: от патогенеза к лечению // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 82–85.

## ABSTRACT

**Baby colics: from pathogenesis to treatment**  
Ruzhentsova T.A.

«Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

Baby colics are the most common cause of the parents' appeals to pediatricians in the first year of a child's life. In most cases, colic appear on the 2–4th week of the baby's life and ends by the end of the 4–5th month. The article presents basic information about the pathogenesis of baby colic. It emphasizes the influence of various factors characteristic of children in the first months of life: the immaturity of the digestive and nervous systems, as well as the instability and imbalance of micro-flora as the cause of their development. In some children, the predominant cause of colic is improper feeding with fast sucking, aerophagia, overfeeding, forcible feeding or incorrect dilution of the formula. Questions of diagnostics and differential diagnostics with careful exception of organic pathology requiring special therapy or surgical interventions are considered. The possible methods of treatment and the reasons for the frequent ineffectiveness of various therapeutic approaches are described. The indications for the appointment of simethicone (Bobotic) in drops as an effective drug of the first choice for stopping infant colic, regardless of the prevailing link of pathogenesis, are justified.

**Key words:** meteorism, infant, colic, simethicone, Bobotic.

**For citation:** Ruzhentsova T.A. Baby colics: from pathogenesis to treatment // RMJ. 2018. № 5(II). P. 82–85.

Младенческие колики остаются одной из самых частых причин обращений родителей к педиатрам на первом году жизни ребенка [1, 2]. Длительный плач малыша зачастую не дает возможности матери выспаться, что приводит к повышению уровня ее тревожности. На этом фоне нередко снижается лактация, что в свою очередь становится еще одним неблагоприятным фактором. С одной стороны, период адаптации к новым смесям в период их подбора с целью компенсации недостатка грудного молока сопровождается во многих случаях усилением колики. С другой стороны, снижение активности лактации сопровождается беспокойством матери, что способствует сильному продолжительному плачу ребенка.

В большинстве случаев колики появляются на 2–4-й нед. жизни малыша и заканчиваются к концу 4–5-го мес. Для диагностики до сих пор актуально «правило трех», или кри-

терии Wessell, предложенные педиатром Моррисом Веселем в середине прошлого века. Он указал, что колики начинаются в течение первых 3 нед. после рождения, продолжаются около 3 ч в день и преимущественно беспокоят детей первых 3 мес. жизни. Как правило, они не влияют на прибавку в весе, психомоторное развитие ребенка и не приводят к формированию какой-либо патологии. В таких случаях оправданно говорить об их функциональном характере. Однако сильный плач нередко становится причиной госпитализаций с подозрением на острый аппендицит, инвагинацию, ущемление грыжи и другую патологию. В 5–10% случаев колики могут быть проявлением какого-либо органического заболевания. Это могут быть колит, пилоростеноз, метаболические нарушения, инфекционно-воспалительные поражения органов мочевыделительной системы, нервной системы, отит [2, 3].



В качестве более редкой патологии, с которой тоже необходимо проводить дифференциальную диагностику при младенческой колике, рассматривают переломы.

Типичный приступ колик обычно начинается во время кормления или после него — сразу или через некоторое время. Ребенок может 5–20 мин поспать, после чего просыпается. Отличительной особенностью младенческих колик является прижатие ног к животу с последующим резким распрямлением. Живот, как правило, вздут. Плач сильный на фоне выраженного беспокойства ребенка, продолжающийся от 10 мин до 3 ч, иногда до тех пор, пока ребенок не устанет. После отхождения газов или дефекации состояние обычно улучшается. Такие ситуации, несомненно, требуют терапевтического вмешательства.

Для достижения устойчивого результата лечение должно быть направлено на патогенетические звенья патологического процесса. Несмотря на существенные достижения здравоохранения и фармацевтической промышленности, полностью справиться с коликами удается редко.

### Этиология и патогенез младенческих колик

До сих пор нет единых взглядов на причину появления младенческих колик. Очевидно, что играет роль комплекс факторов, каждый из которых может в том или другом случае либо преобладать, либо отходить на второй план. В целом основной причиной можно считать морфологическую и функциональную незрелость пищеварительной и нервной систем ребенка. Важную роль играют незрелость и нестабильность микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в этом возрастном периоде.

Исследователями отмечено, что чаще колики беспокоят детей, рожденных матерями с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, гиподинамией во время беременности, вредными привычками (курением, злоупотреблением алкоголем, наркоманией). Важную роль играют нарушения питания матери во время грудного вскармливания ребенка, прием антибиотиков, нарушающих микрофлору, стрессовые состояния, астено-депрессивный синдром. Предрасполагающими факторами становятся недоношенность, фето-плацентарная недостаточность, внутриутробное инфицирование, постгипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), длительное парентеральное питание. В то же время у глубоко недоношенных детей, родившихся на сроке менее 28 нед., колики обычно не регистрируются, что указывает на ведущее регуляторное влияние нервной системы, которая на таких сроках еще не развита. На моторику и секрецию активное влияние оказывают гормоны: гастрин, секретин, холецистокинин, мотилин, грелин. Их уровень у детей первых месяцев жизни нестабилен [4–8]. При коликах отмечается повышение уровня мотилина и грелина, оказывающих стимулирующее влияние на перистальтику и аппетит [9]. Определенное значение при развитии формирования ответной реакции на нарушения пищеварения имеют мелатонин, прогестерон, кортизол, соматотропин [10, 11].

В патогенезе младенческих колик можно выделить ряд факторов, характерных для первого полугодия жизни. Многочисленные исследования выделяют нарушения микроценоза кишечника как одну из основных причин. Представители нормальной флоры — бифидо- и лактобактерии участвуют в ферментации углеводов, жиров и белков, в глюконеогенезе, усвоении кислорода, синтезе биогенных аминов, некоторых гормонов и нейромедиаторов, напри-

мер серотонина и эндорфинов, активно принимают участие в обеспечении проницаемости стенки кишечника и моторики ЖКТ [10, 11]. Многочисленные исследования последних десятилетий показали достоверное благоприятное влияние *Lactobacillus reuteri DSM 17938* на течение младенческих колик [4, 9, 10]. Снижение числа бифидо- и лактобактерий закономерно сопровождается нарушениями пищеварения с избыточным газообразованием, что становится причиной растяжения петель кишечника и за счет этого — возникновения болевого синдрома. Недостаток серотонина и эндорфинов приводит к повышению чувствительности к различным раздражителям. Нарушения расщепления веществ, попадающих с питанием, и барьерной функции стенки кишечника сопровождаются проникновением в кровотоки крупных частиц, обладающих аллергенными свойствами, что приводит к непереносимости поступающих в организм питательных веществ с появлением зудящих высыпаний, беспокоящих ребенка. Некоторыми исследователями кишечная колика рассматривается как маркер аллергической патологии [3, 14]. Безусловно, непереносимость компонентов коровьего молока при искусственном вскармливании может возникать и за счет дисфункции иммунной системы как преобладающего звена патогенеза, и вследствие ферментативной недостаточности. Дефицит лактазы развивается на фоне возрастной незрелости кишечного эпителия с низкой ферментативной активностью энтероцитов. В ряде исследований было убедительно доказано непосредственное влияние дисбаланса пристеночной микрофлоры кишечника с дефицитом лактозосекретирующих бактерий на развитие лактазной недостаточности [15]. Дефицит лактазы приводит к накоплению в просвете кишечника нерасщепленной осмотически активной лактозы, притягивающей воду и активирующей процессы брожения, что приводит к ее расщеплению до воды и газов (в первую очередь водорода), раздувающих петли кишечника [16]. Это закономерно сопровождается болевым синдромом и жидким стулом. Незрелость моторной функции и недостаточная компенсация за счет дефицита в первую очередь бифидобактерий затрудняют выведение накапливаемых продуктов брожения и обуславливают длительный плач ребенка [2, 7]. Наряду с этим могут иметь значение недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы с дефицитом липазы и недостаток выработки желчных кислот в печени, что способствует задержке непереваренной пищи в кишечнике и развитию колик.

Недостаточное обеспечение антагонистической функции против патогенных бактерий и местной иммуномодуляции при дисбактериозе сопровождается воспалительными изменениями в кишечнике, что также способствует появлению болей в животе [16, 17].

Однако не во всех исследованиях была подтверждена связь нарушений микрофлоры с развитием младенческих колик [18]. Различия в полученных результатах напрямую указывают на неоднородность факторов, формирующих это состояние. В качестве другой причины следует рассматривать незрелость регуляторных систем кишечника. Растяжение мышц кишечника пищей, жидкостью или образующимися продуктами метаболизма приводит к стимуляции афферентных нейронов, передающих сигналы к промежуточным нейронам вегетативной нервной системы, регулирующим моторику и секрецию. Часть сигналов поступает в ЦНС. Болевые сигналы провоцируют спазмы артерий головного мозга, усугубляя гипоксию. Этот механизм

преобладает у детей с перинатальными гипоксическими поражениями нервной системы. В таких случаях младенческие колики расцениваются как проявление церебральной ишемии [2, 19].

У некоторых детей преобладающими причинами колики становятся неправильное вскармливание с быстрым сосанием, аэрофагией, перекормом, насильственное кормление или неверное разведение смесей [5, 20, 21].

Итогом действия всех перечисленных механизмов, в разной степени выраженности присутствующих у детей первого полугодия жизни, является растяжение стенок кишечника за счет неправильного пищеварения с избыточным газообразованием. Это формирует болевой синдром, выражающийся младенческой коликой с беспокойством ребенка и сильным плачем.

### Диагностика колик

Диагноз в большинстве случаев ставят на основании клинической картины при тщательном исключении органической патологии, требующей специальной терапии или хирургических вмешательств. Оценивают жалобы, характер стула, срыгивания, особенности вскармливания и психологического настроения в семье. Объективное обследование включает оценку температуры тела, психомоторного и физического развития, состояния кожных покровов, ЖКТ. При недостаточной прибавке массы тела, длительном сильном плаче без эффекта при попытках купирования колики, других отклонениях от нормы, выявленных в ходе осмотра, учитывают результаты клинического анализа крови, общего анализа мочи, копрологического анализа кала с тестом на наличие углеводов (лактазную недостаточность). Острая хирургическая патология должна быть исключена при помощи рентгенологического обследования (в первую очередь у детей раннего возраста для исключения кишечной непроходимости). Возможна визуализация признаков другой острой хирургической патологии, а также переломов. Во многих случаях определить с диагнозом помогает ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы. К тревожным симптомам, требующим специального дополнительного обследования и лечения, относятся: повышение температуры тела, отказ от еды, отсутствие самостоятельного стула, примесь крови в стуле или рвота с кровью, снижение набора веса, сыпь, отечность, судороги, напряжение брюшной стенки, болезненность при пальпации живота, изменения в результатах клинического анализа крови: анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ [2, 3, 22]. Настораживающим признаком, в большинстве случаев исключаящим младенческую колику, является внезапное появление выраженных симптомов колики у ребенка в возрасте, не характерном для этого состояния (старше 5 мес.). Позднее появление колик возможно у недоношенных детей старше 1 мес. с их постепенным купированием в течение последующих 3–4 мес.

### Терапия младенческих колик

Исходя из патогенеза, наиболее быструю и эффективную помощь ребенку можно оказать путем снижения количества газов в просвете кишки. С этой целью необходимо скорректировать питание матери, если ребенок находится на грудном вскармливании. Исключают продукты, вызывающие или усиливающие брожение и перистальтику, такие как виноград, майонез, бобовые, крепкие бульоны, соленья, маринады, молоко. Если малыш получает смеси,

то проводят оценку их состава и возможную замену на низко- или безлактозные продукты. Обращают внимание на особенности приема пищи, при необходимости их корректируют. Традиционно рекомендуют после кормления держать ребенка в полуввертикальном положении в течение 10–15 мин для отхождения проглоченного воздуха. В ряде случаев помогают легкий массаж живота по ходу часовой стрелки (около 10 оборотов), сгибание/разгибание ножек малыша (6–8 раз), выкладывание на живот с поглаживанием в области поясницы и применение сухого тепла на область живота в течение 5 мин.

Однако у многих малышей это не приводит к желаемому результату, младенческие колики продолжаются. Образующиеся газы можно удалить с помощью пеногасящих и ветрогонных препаратов, дающих видимый результат практически сразу после применения. Из них хорошо известен *симетикон* (*Боботик*), который уменьшает напряжение на поверхности раздела фаз газа и жидкости кишечного содержимого (пеногасящее действие), что приводит к разрушению пузырьков газа и выведению его наружу (ветрогонный эффект). При этом одновременно облегчается отхождение кала вследствие разрыхления его структуры, просвет кишечника уменьшается до исходного размера, снижение натяжения и напряжения стенки кишечника способствует восстановлению перистальтики, за счет чего дискомфорт и болевой синдром купируются [23]. Симетикон не всасывается в кровоток, не оказывает какого-либо неблагоприятного воздействия на ЖКТ, процесс пищеварения и усвоения питательных веществ, витаминов, минералов, выводится в неизменном виде с калом за счет перистальтических движений. Отсутствие у этого препарата сорбирующего эффекта позволяет применять его одновременно с любым питанием или, если это необходимо, с другими лекарственными средствами. Универсальность действия симетикона (*Боботика*) на пузырьки газа обуславливает его эффективность при младенческих коликах, вне зависимости от преобладающего механизма их формирования. Он будет действовать и при аэрофагии, и при лактазной недостаточности, и при панкреатопатии, и при дисбиотических нарушениях с повышенным газообразованием.

Для применения в детской практике очень важна удобная форма применения, позволяющая легко дозировать препарат. В то же время для детей раннего возраста предпочтителен минимальный объем, особенно при колике, поскольку даже незначительное увеличение количества содержимого в ЖКТ может сопровождаться усилением дискомфорта, болевого синдрома, провоцировать срыгивания или рвоту. Капли являются наиболее удобной формой выпуска лекарственных средств для детей. Очень важны и оптимальные вкусовые качества, что облегчает проглатывание необходимой дозы ребенком, не провоцируя рвотный рефлекс и другие негативные реакции.

Капли *Боботик* можно смешивать с питьевой водой, смесями для вскармливания, грудным молоком или любой другой негазированной жидкостью. Препарат рекомендуется детям с 28-го дня жизни по 8 капель 3–5 р./сут. Если плач появляется уже во время кормления, то *Боботик* предпочтительнее дать с ложечки до еды. Возможно добавить его в бутылочку со смесью или принять после еды. Прием можно продолжать до полного исчезновения колик, т. е. до возраста 5–6 мес.: как для профилактики — перед кормлением или во время него, так и «по требованию» — дополнительно при развитии колики. Привыкания к нему не отмечается.

Ветрогонным действием обладают некоторые средства фитотерапии: фенхель, ромашка аптечная, мелисса. Однако риск их применения для детей первого года жизни существенно выше, чем при приеме симетикона. Возможны разнообразные аллергические реакции из-за поликомпонентности растительных составов, ухудшение состояния ребенка в связи с содержанием в готовых формах сахаров или спирта. Общепринятые стандартные, эффективные и безопасные схемы применения, рекомендованные по результатам проведенных исследований, для этих средств отсутствуют. В то же время большие объемы и содержание сахара могут способствовать снижению потребления ребенком грудного молока или смеси [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом различных звеньев патогенеза младенческих колик становятся очевидными причины их повторения в течение первых месяцев жизни. Для комплексного лечения с целью снижения частоты и выраженности в схему добавляют те или другие препараты — в зависимости от преобладающего патогенетического звена. Пробиотики, в первую очередь содержащие *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, показаны при дисбиотических нарушениях. Добавление лактазы и применение низколактозных смесей помогает предотвратить колику, развивающуюся на фоне лактазной недостаточности. При непереносимости белка коровьего молока требуется применение безлактозных смесей. При гипоксических перинатальных повреждениях головного мозга на интенсивность и частоту колики будет благоприятно влиять дополнительная терапия нейротропными вазоактивными препаратами.

В некоторых отдельных случаях, в первую очередь при поражениях ЦНС, положительный результат может быть достигнут после курсов массажа, акупунктуры или мануальной терапии. Однако убедительных достоверных данных о благоприятном влиянии таких методик при младенческих коликах в проведенных исследованиях получено не было [24].

Таким образом, препаратом первого выбора при младенческих коликах следует считать симетикон (Боботик) в каплях, представляющий собой удобно дозируемое безопасное средство для устранения метеоризма. В некоторых случаях необходима комплексная терапия, направленная на то или другое звено патогенеза, ведущая роль которого может быть установлена по результатам обследования ребенка.

## Литература:

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. М.: РГМУ, 2005. 36 с. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Khavkin A.I., Eyberman A.S. Funktsional'nyye narusheniya organov pishchevareniya u detey. M.: RGMU, 2005. 36 s. (in Russian)].
2. Мырзабекова Г.Т., Досимов Ж.Б. Кишечные колики у детей и их коррекция // Медицина. 2013. № 11. С. 66–69 [Myrzabekova G.T., Dosimov Zh.B. Kishchnyye koliki u detey i ikh korrektsiya // Meditsina. 2013. № 11. S. 66–69 (in Russian)].
3. Savino F. Focus on infantile colic // Acta Paediatrica. 2007. Vol. 96 (9). P. 1259–1264.
4. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии // Вопросы современной педиатрии. 2010. № 5 (33). С. 176–183 [Korniyenko Ye.A., Vagemans N.V., Netrebenko O.K. Mladencheskiye kishchnyye koliki: sovremennyye predstavleniya o mekhanizmkh razvitiya i novyye vozmozhnosti terapii // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010. № 5 (33). S. 176–183 (in Russian)].
5. Рачкова Н.С. Кишечные колики у детей раннего возраста: подходы к терапии // РМЖ. 2007. № 21. С. 1594–1597 [Rachkova N.S. Kishchnyye koliki u detey rannego vozrasta: podkhody k terapii // RMZH. 2007. № 21. S. 1594–1597 (in Russian)].

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



ВСЕГО  
**8**  
КАПЕЛЬ НА ПРИЕМ\*

\*Для детей до 2-х лет



Рег. № ЛСР – 006455/09 от 13.08.2009

- 💧 Не содержит сахара и лактозы<sup>1</sup>
- 💧 Форма эмульсии физиологична для малыша<sup>2</sup>
- 💧 Действует непосредственно в кишечнике<sup>1</sup>



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

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



# Современные бактериологические препараты: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний

К.В. Раскина<sup>1</sup>, Е.Ю. Мартынова<sup>2</sup>, И.Р. Фатхутдинов<sup>3</sup>, к.м.н. Ю.Е. Потешкин<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Рецензируемый интернет-журнал «Актуальная эндокринология», Москва

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

<sup>3</sup> ООО «Медицинский центр «Атлас», Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Как известно, человеческий желудочно-кишечный тракт колонизирован сложной экосистемой микроорганизмов. Кишечные бактерии — это не просто комменсалы, микробиота кишечника постоянно подвергается синбиотической коэволюции со своим хозяином. Эти бактерии выполняют многочисленные важные функции: продуцируют различные питательные вещества для хозяина, предотвращают инфекции, вызванные кишечными патогенами, модулируют иммунологический ответ. Доказана связь состава кишечной микробиоты со множеством заболеваний (болезнь Крона, неспецифическим язвенным колитом, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и др.). Установлено, что путем модифицирования микробиоты возможно эффективно влиять на состояние здоровья человека. Лекарственные препараты — пробиотики, пребиотики и синбиотики — применяются именно с такой целью. В статье приводятся современные данные об их оптимальном составе и обсуждаются механизмы влияния на микробиоту и организм человека в целом этих препаратов, а также описываются результаты исследований, подтверждающих их эффективность.

**Ключевые слова:** микробиота, пробиотик, пребиотик, синбиотик, бактериологические препараты, воспалительные заболевания кишечника, бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки, олигофруктоза, инулин.

**Для цитирования:** Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Фатхутдинов И.Р., Потешкин Ю.Е. Современные бактериологические препараты: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний // PMЖ. 2018. № 5(II). С. 86–91.

## ABSTRACT

Modern bacteriological agents: the effect on gut microbiota and the role in the treatment of diseases

Raskina K.V.<sup>1</sup>, Martynova E.Yu.<sup>2</sup>, Fatkhutdinov I.R.<sup>3</sup>, Poteshkin Yu.E.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Online peer-reviewed journal “Relevant endocrinology”, Moscow

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>3</sup> LLC “Atlas Medical Center”, Moscow

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Human gastrointestinal tract is colonized by a complex ecosystem of microorganisms. Intestinal bacteria are not just commensals — the gut microbiota constantly undergoes the process of synbiotic co-evolution with its host. These bacteria perform numerous important functions: they produce various nutrients for the host, prevent infections caused by intestinal pathogens, and modulate the immunological response. The relationship between the composition of the intestinal microbiota and a variety of diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis, obesity, type 2 diabetes, etc.) has been proved. Modifying the gut microbiota creates a possibility to effectively influence human health. This is the purpose for which probiotics, prebiotics and synbiotics are used. The following review presents modern data on their optimal composition, discusses the mechanisms of influence of bacteriological agents on gut microbiota and human health, and also describes the results of studies confirming their effectiveness.

**Key words:** gut microbiota, probiotics, prebiotics, synbiotics, bacteriological agents, inflammatory bowel disease, Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, oligofructose, inulin.

**For citation:** Raskina K.V., Martynova E.Yu., Fatkhutdinov I.R., Poteshkin Yu.E. Modern bacteriological agents: the effect on gut microbiota and the role in the treatment of diseases // RMJ. 2018. № 5(II). P. 86–91.

## ПРОБИОТИКИ

Согласно современному определению, сформулированному в 2002 г. экспертами ВОП (Всемирной организации по продовольствию ООН) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), пробиотики являются «живыми

штаммами строго отобранных микроорганизмов, которые при назначении в достаточных количествах оказывают благоприятное действие на здоровье хозяина». Это определение в 2013 г. было поддержано Международной научной ассоциацией пробиотиков и пребиотиков (ISAPP) [1].

Согласно предложениям ВОЗ, ВОП и ЕАБП (Европейского агентства по безопасности продовольствия (EFSA)), пробиотические штаммы должны отвечать таким критериям, как безопасность, устойчивость и практичность (табл. 1) [2, 3].

Безопасность для здоровья — первичная и обязательная характеристика пробиотика. В США микроорганизмы, используемые в пищу, обязательно должны иметь статус GRAS (Generally Regarded As Safe — обычно считающийся безопасным), выдаваемый Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA). В Европе EFSA ввело термин QPS (Qualified Presumption of Safety — квалифицированная презумпция безопасности). Концепция QPS включает некоторые дополнительные критерии оценки безопасности бактериальных добавок, в т. ч. историю безопасного использования и отсутствие риска приобретенной резистентности к антибиотикам [4].

В частности, по мнению экспертов EFSA, в соответствии с QPS безопасными являются 5 видов бифидобактерий (*Bifidobacterium spp.*), 33 вида лактобактерий

(*Lactobacillus spp.*), а также *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*, *Propionibacterium freudenreichii* и *Streptococcus thermophilus* [4].

Пробиотики могут содержать либо один штамм, либо смесь двух или более штаммов бактерий. Эффекты этих препаратов очень специфичны и зависят от сопутствующей терапии, состава микробиоты хозяина и заболевания, по поводу которого принимают пробиотик. В небольшом ряде исследований была показана большая эффективность приема пробиотиков, в состав которых входит не один, а несколько штаммов бактерий [3, 5].

В таблице 2 представлены пробиотические микроорганизмы, наиболее часто содержащиеся в современных фармацевтических препаратах и пищевых добавках [6].

Пробиотики могут обладать множеством полезных эффектов в отношении организма человека. Молекулярные и генетические исследования показали, что в основе этих эффектов лежат 4 главных механизма:

- производство антимикробных веществ [7];
- конкуренция с патогенами за адгезию к эпителию и за питательные вещества [8];
- иммуномодулирующее воздействие на организм хозяина [9];
- ингибирование выработки бактериальных токсинов [10].

Имуномодулирующее действие пробиотических бактерий основано на 3-х, казалось бы, противоречивых эффектах [9, 11]:

- активации и поддержании состояния иммунологической толерантности к пищевым и ингаляционным антигенам;
- активации и контроле иммунологических реакций против патогенов бактериального и вирусного происхождения;
- ингибировании аутоагрессивных и аллергических реакций.

Вызываемая пробиотиками стимуляция иммунитета проявляется в увеличении производства иммуноглобулинов, усилении активности макрофагов и лимфоцитов и стимуляции продукции  $\gamma$ -интерферона. Пробиотики могут влиять на иммунную систему человека посредством производимых цитокинов, компонентов клеточной стенки и ДНК, распознаваемых специализированными клетками хозяина [12].

К настоящему времени накоплена значительная научная база, подтверждающая, что модификация микробиоты с помощью препаратов и продуктов, содержащих про-

**Таблица 1.** Свойства идеального пробиотика

Желаемые свойства	Соответствующие возможности пробиотических микроорганизмов
Безопасность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Человеческого или животного происхождения</li> <li>• Состоит из непатогенных штаммов бактерий</li> <li>• Не вызывает антибиотикорезистентности</li> </ul>
Устойчивость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Устойчив к воздействию желудочного сока и желчи</li> <li>• Эффективно закрепляется на эпителии кишечника</li> <li>• Высокая выживаемость (конкуренциоспособность по отношению к прочим микробным видам, обитающим в кишечнике)</li> <li>• Антагонистическая активность в отношении патогенных штаммов бактерий (например, <i>H. pylori</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Антигенотоксические свойства</li> <li>• Генетическая стабильность</li> <li>• Способен изменять локальный pH, производя молочную кислоту</li> </ul>
Практичность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактерии, входящие в состав пробиотика, быстро размножаются (короткое время генерации)</li> <li>• Сохраняет желаемые свойства в процессе фиксации (замораживание, лиофилизация), приготовления и хранения</li> <li>• Гарантирует сохранность желаемых сенсорных свойств (вкус, консистенция) готовой продукции (в случае БАД)</li> </ul>

**Таблица 2.** Компоненты современных пробиотиков

Тип <i>Lactobacillus</i>	Тип <i>Bifidobacterium</i>	Другие молочнокислые бактерии	Другие микроорганизмы
<i>L. acidophilus</i> (a)* <i>L. amylovorus</i> (b)* <i>L. casei</i> (a), (b)* <i>L. gasseri</i> (a)* <i>L. helveticus</i> (a)* <i>L. johnsonii</i> (b)* <i>L. pentosus</i> (b)* <i>L. plantarum</i> (b)* <i>L. reuteri</i> (a)* <i>L. rhamnosus</i> (a), (b)*	<i>B. adolescentis</i> (a) <i>B. animalis</i> (a)* <i>B. bifidum</i> (a) <i>B. breve</i> (b) <i>B. infantis</i> (a) <i>B. longum</i> (a)*	<i>Enterococcus faecium</i> (a) <i>Lactococcus lactis</i> (b)* <i>Streptococcus thermophilus</i> (a)*	<i>Bacillus clausii</i> (a)* <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (a) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardi) (a)*

**Примечание:** (a) входят, главным образом, в состав лекарственных препаратов; (b) входят, главным образом, в состав пищевых добавок;  
\* микроорганизмы QPS (Qualified Presumption of Safety).

биотики (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, ряд видов *Bifidobacterium* и др.), может смягчать течение и способствовать лечению целого ряда состояний: ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа (СД 2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), синдрома раздраженной кишки, диареи различного генеза, воспалительных заболеваний кишечника, атопического дерматита, лактозной непереносимости, колоректального рака [13–23].

Доказано благотворное влияние пробиотиков как на взрослых, так и на детей. Так, в исследовании, проведенном М. Kotowska et al. (Польша), было установлено, что *S. boulardii* эффективно снижает риск антибиотик-ассоциированной диареи у детей. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие в общей сложности 269 детей в возрасте от 6 мес. до 14 лет, с отитом и/или инфекциями дыхательных путей. Дети получали стандартное лечение антибиотиками, в добавление к которому экспериментальная группа (n=132) 2 р./сут получала по 250 мг *S. boulardii per os*, а контрольная группа (n=137) — плацебо. Выяснилось, что пациенты, получавшие *S. boulardii*, имели более низкую распространенность диареи (9 человек из 119 (8%) против 29 из 127 (23%), ОР 0,3; 95% ДИ 0,2–0,7) и более низкий риск ассоциированной с антибиотиками диареи (вызванной *Clostridium difficile*) или иной иначе необъяснимой диареи по сравнению с группой плацебо (4 из 119 (3,4%) против 22 из 127 (17,3%), ОР 0,2; 95% ДИ 0,07–0,5). Никаких побочных эффектов не наблюдалось [16].

Исследование, проведенное на базе 18 детских садов в Хельсинки (Финляндия), показало, что регулярное использование *Lactobacillus rhamnosus GG* в форме пробиотика приводило к уменьшению числа инфекций дыхательных путей. Чтобы выяснить, может ли долгосрочное потребление молока, обогащенного пробиотиками, уменьшить частоту желудочно-кишечных и респираторных инфекций у детей в детских садах, финские ученые провели 7-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включили 571 здорового ребенка в возрасте от 1 до 6 лет. Дети получали молоко с или без *Lactobacillus GG* в среднем по 260 мл в день. В итоге у детей в группе *Lactobacillus* было меньше пропусков из-за болезни (4,9 против 5,8 дня, разница 16%, p=0,03). Кроме того, в группе *Lactobacillus* оказалось на 17% меньше детей, переболевших за время наблюдения респираторными инфекциями, и на 19% меньше детей нуждались в антибиотикотерапии при респираторной инфекции [24].

В июне 2017 г. в журнале *Nutrients* группой итальянских ученых, возглавляемых G. Corsello, были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, охватившего 126 здоровых детей в возрасте 12–48 мес., которые ежедневно получали по 7 г обезжиренного молока коровы с добавлением *L. paracasei CBA L74* (группа А) или плацебо (мальтодекстрины, группа В). При анализе результатов выяснилось, что доля детей, перенесших более 1 эпизода простудных заболеваний, в группе А составляла 18%, тогда как в группе В этот показатель достиг 40%. Доля детей, более 1 раза перенесших инфекцию дыхательных путей, также оказалась значительно ниже в группе А (51% против 74% в группе В, p<0,05).

Таблица 3. Свойства идеального пребиотика

Желаемые свойства	Соответствующие возможности олигосахаридов
Активен в низких дозах	Селективно и эффективно метаболизируется <i>Bifidobacterium</i> и/или <i>Lactobacillus spp.</i>
Не имеет побочных эффектов	Метаболизируется полезными бактериями без производства газа
Не переваривается в верхних отделах ЖКТ	Желателен высокий молекулярный вес
Обладает устойчивостью структуры при хранении и обработке	Имеет 1–6 связей и пиранозильные кольца
Способен целенаправленно влиять на состав микробиоты кишечника	Специфически метаболизируется только определенными видами кишечных бактерий

Острый гастроэнтерит более 1 раза за период наблюдения перенесли только 18% детей в группе А и 40% — в группе В. Значительные изменения биомаркеров врожденного и приобретенного иммунитета наблюдались только у детей в группе А. Исследователи заключили, что добавки с обезжиренным коровьим молоком, ферментированные *L. paracasei CBA L74*, могут эффективно предотвращать инфекционные заболевания различного рода у детей [25].

## ПРЕБИОТИКИ

Пребиотики в основном представляют собой непереваживаемые в кишечнике пищевые волокна, которые благотворно влияют на здоровье хозяина, избирательно стимулируя рост и активность некоторых видов микроорганизмов в толстой кишке — как правило, лактобактерий и бифидобактерий [26].

Существует короткий список основных критериев, которым должен соответствовать пребиотик (табл. 3) [27, 28].

Пребиотики способны стимулировать рост нативных кишечных бактерий, обладают огромным потенциалом для модификации микробиоты кишечника, однако все изменения происходят на уровне отдельных штаммов и видов кишечных бактерий и являются труднопредсказуемыми. Кроме того, кишечная среда, особенно pH, играет ключевую роль в определении результатов межвидовой конкуренции. Таким образом, результаты приема этих препаратов могут быть крайне индивидуальны [29].

Некоторые фрукты, овощи, зерновые культуры и другие съедобные растения могут служить естественными источниками пребиотиков. Среди них: томаты, артишоки, бананы, спаржа, ягоды, чеснок, лук, цикорий, зеленые овощи, бобовые, а также необработанный овес, нерафинированная пшеница, неочищенный ячмень, ягон [30].

Пребиотики могут использоваться в качестве альтернативы или дополнения к пробиотикам. Стабильность структуры в течение длительного времени, устойчивые физические и химические свойства, которые оказывают положительное влияние на вкус и консистенцию продуктов, в которых они содержатся, позволяют пребиотикам составить достойную конкуренцию пробиотикам. Пребиотики могут потребляться длительно и в профилактических целях. Они не являются аллергогенными и не способствуют развитию устойчивости к антибиотикам. Однако следует учитывать, что передозировка пребиотиков может при-



вести к метеоризму и диарее — эти эффекты отсутствуют в случае чрезмерного потребления пробиотиков [31].

Пищевые волокна являются потенциальными пребиотиками. Они вызывают чувство насыщения, но не перевариваются в ЖКТ. Существенное различие между этими двумя терминами (пребиотики и пищевые волокна) заключается в том, что пребиотики ферментируются строго определенными группами микроорганизмов, а диетические волокна используются большинством кишечных бактерий. Поэтому, принимая во внимание одно из основных требований к пребиотикам (специфическая стимуляция микробиоты), следует отметить, что эти термины не являются взаимозаменяемыми. Пребиотик может быть диетическим волокном, но диетическое волокно не всегда является пребиотиком [32].

Наиболее перспективными пребиотиками, о чем свидетельствуют исследования *in vitro* и *in vivo*, являются олигосахариды, в т. ч.: фруктоолигосахариды (FOS), галактоолигосахариды (GOS), изомальтоолигосахариды (ИМО), ксилоолигосахариды (XOS), трансгалактоолигосахариды (TOS) и олигосахариды сои (SBOS) [33].

Кроме того, полисахариды, такие как инулин, крахмал, целлюлоза, гемицеллюлоза или пектин, потенциально могут быть пребиотиками. Примеры пребиотиков, которые наиболее часто используются в питании человека, представлены в таблице 4. Использование глюкоолигосахаридов, гликоолигосахаридов, лактата, изомальтоолигосахаридов, стахиозы, рафинозы и сахарозы в качестве пребиотиков требует дальнейших исследований [34].

Насколько удалось установить на сегодняшний день, несмотря на разнообразие углеводов, которые проявляют пребиотическую активность, эффект приема любого из них заключается в увеличении количества полезных бактерий, в основном из рода *Bifidobacterium* [35].

Механизм положительного влияния пребиотиков на иммунитет остается неясным. Предложено несколько возможных моделей [36]:

- ♦ Пребиотики регулируют действие печеночных липогенных ферментов, влияя на увеличение производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как пропионовая кислота.
- ♦ Получаемые в результате ферментации КЦЖК (особенно масляная кислота) — модуляторы ацетилирования гистонов, что увеличивает доступность многочисленных генов для факторов транскрипции.
- ♦ Регуляция производства муцина.
- ♦ FOS и несколько других пребиотиков вызывают увеличение количества лимфоцитов и/или лейкоцитов в кишечно-связанных лимфоидных тканях (GALT) и в периферической крови.
- ♦ Повышенная секреция IgA GALT может приводить к активации макрофагов.

Существует очень мало задокументированных результатов исследований, свидетельствующих о возможности прямого ингибирования развития патогенов пребиотиками. В 1997 и 2003 гг. Vovee-Oudenhoven et al. изучали использование лактулозы в профилактике инфекций, вызываемых *Salmonella enteritidis*, на модели крысы. Их результаты показали, что подкисление кишечника, возникающее в результате ферментации лактулозы, тормозило развитие патогенов и способствовало выведению патогенов из кишечника. Было также продемонстрировано, что прием пребиотиков приводит к усилению всасывания минералов, главным образом магния и кальция, в кишечнике [37, 38].

**Таблица 4.** Примеры пребиотиков и синбиотиков, используемых в питании человека

Пребиотики	Синбиотики
FOS	Бактерии рода <i>Lactobacillus</i> + инулин
GOS	Бактерии родов <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> и <i>Bifidobacterium</i> + FOS
Инулин	
XOS	Бактерии родов <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> и <i>Bifidobacterium</i> + олигофруктоза (Максилак®)
Лактит	
Лактосукроза	Бактерии родов <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> + FOS
Лактулоза	
Олигосахариды сои	Бактерии родов <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> + олигофруктоза
TOS	Бактерии родов <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i> + инулин

**Примечание:** FOS — фруктоолигосахариды; GOS — галактоолигосахариды; TOS — трансгалактоолигосахариды; XOS — ксилоолигосахариды.

# МАКСИЛАК®

## Бэби

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД  
К ПОДДЕРЖАНИЮ  
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

9 ВИДОВ  
ПОЛЕЗНЫХ  
БАКТЕРИЙ

для детей с  
4  
месяцев



1 САШЕ  
В СУТКИ

НЕ СОДЕРЖИТ  
ЛАКТОЗУ

Реклама

СПОСОБСТВУЕТ:  
УЛУЧШЕНИЮ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
УКРЕПЛЕНИЮ ИММУНИТЕТА

[www.maxilac.ru](http://www.maxilac.ru)



РЕКЛАМА СГР № RU.77.99.11.003.E.002459.06.17 от 01.06.2017 г.

Детям с 4-х месяцев до 2-х лет — 1 саше в сутки, старше 2-х лет и взрослым — 2 саше в сутки. Необходима консультация специалиста.

Спектр заболеваний, на течении которых благотворно сказывается прием пребиотиков, широк и во многом пересекается со сферой влияния пробиотиков [39–46].

Например, было доказано, что прием пребиотиков является эффективной профилактикой развития инфекционных заболеваний и аллергии у детей. В ходе исследования, проведенного группой итальянских ученых, здоровых новорожденных с родительской историей аллергии кормили смесью с добавлением пребиотика (8 г/л GOS/FOS) либо плацебо в течение первых 6 мес. жизни. Ученые отметили, что за период исследования у младенцев в группе пребиотика было меньше эпизодов инфекционных заболеваний всех типов ( $p=0,01$ ), меньше эпизодов инфекции верхних дыхательных путей ( $p=0,07$ ) и меньше инфекций, требующих лечения антибиотиками ( $p=0,10$ ). Также в группе пребиотика значительно реже возникали рецидивирующие инфекции (3,9% в группе GOS/FOS против 13,5% в группе плацебо,  $p<0,05$ ). Ученые предположили, что основным механизмом наблюдаемого феномена стал иммуномодулирующий эффект пребиотической смеси, связанный с модификацией кишечной флоры [45].

### Синбиотики

Синбиотик представляет собой комбинацию пробиотика и пребиотика. Он благотворно влияет на организм хозяина за счет улучшения выживаемости и имплантации бактерий пробиотика в ЖКТ путем избирательной стимуляции роста этих бактерий пребиотиком [3]. Таким образом, свойства синбиотика и его влияние на здоровье связаны с индивидуальной комбинацией пробиотика и пребиотика [2, 3]. В настоящее время наиболее популярна комбинация бактерий рода *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* с фруктоолигосахаридами (табл. 4). С учетом огромного количества возможных комбинаций применение синбиотиков для модуляции кишечной микробиоты представляется многообещающим.

Идеальный синбиотик должен обладать следующими свойствами:

- безопасность компонентов для хозяина;
- доказанная польза компонентов синбиотика для хозяина;
- избирательная стимуляция роста компонентов пробиотика на субстрате пребиотика;
- повышенная выживаемость пробиотика при прохождении через гастроинтестинальный тракт;
- устойчивость структуры при хранении.

В литературе есть указания на то, что из-за использования пребиотиков пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды, в т. ч. устойчивость к окислению, воздействию низкого pH и температуры. Стимуляция пробиотиков пребиотиками способствует регуляции метаболической активности в кишечнике, развитию полезной микробиоты и ингибированию потенциальных патогенов, присутствующих в ЖКТ. Употребление синбиотиков приводит к снижению концентрации нежелательных метаболитов, инаktivации нитрозаминов и канцерогенных веществ, а также значительно увеличению уровней КЦЖК, кетонов, дисульфидов углерода и метилацетатов, что может благоприятно отражаться на здоровье хозяина. Однако механизм взаимно поддерживающего действия компонентов синбиотика пока недостаточно изучен [26].

Главные эффекты, которыми обладают синбиотики [47]:

- увеличение количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и поддержание баланса кишечной микробиоты;
- улучшение функции печени у пациентов, страдающих циррозом;
- иммуномодулирующее воздействие;
- профилактика бактериальной транслокации и снижение частоты нозокомиальных инфекций в послеоперационном периоде.

Транслокация продуктов метаболизма бактерий, таких как липополисахариды, этанол и КЦЖК, приводит к их проникновению в печень. КЦЖК, к примеру, стимулируют синтез и хранение триглицеридов в печени, что постепенно приводит к стеатогепатозу. Рандомизированное исследование по использованию синбиотика, содержащего 5 пробиотиков (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*) и инулин в качестве пребиотика, у взрослых пациентов с НАЖБП продемонстрировало значительное сокращение запасов триглицеридов в печени в течение 6 мес. [48].

В 2013 г. Danq et al. опубликовали метаанализ исследования эффективности про- и пребиотиков для профилактики экземы у детей. Этот метаанализ показал, что пробиотики или синбиотики могут достоверно снизить частоту возникновения экземы у детей в возрасте младше 2 лет [49].

Примером соответствия всем современным требованиям, предъявляемым к синбиотику, является **Максилак®**. В его составе — сочетание лиофильно высушенных штаммов пробиотических бактерий: 3 штаммов бифидобактерий (*B. longum*  $6,75 \times 10^8$  КОЕ, *B. breve*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *B. bifidum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ), 4 лактобактерий (*L. helveticus*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *L. rhamnosus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *L. plantarum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ, *L. casei*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ) и 2 штаммов молочнокислых микроорганизмов (*Lactococcus lactis*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *Streptococcus thermophilus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ). Пребиотическим компонентом в этом препарате выступает олигофруктоза, которая способствует быстрому размножению бифидобактерий и увеличению устойчивости микробиоты кишечника к инфекциям [50].

Особая форма препарата в виде саше с микрогранулами, разработанная специально для детей старше 4 мес., помогает преодолеть последствия нарушения микрофлоры, которое может возникнуть из-за кесарева сечения при родах, употребления молочных смесей и приема некоторых лекарственных препаратов. В состав синбиотика Максилак® Бэби входят те же 9 штаммов пробиотических бактерий, эффективность которых подтверждена в описанных выше исследованиях, в оптимальной для кишечника ребенка концентрации — 1 млрд ( $1 \times 10^9$ ) КОЕ.

Одно из ключевых свойств синбиотика — устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды зависит от надежности капсулы препарата. Технология защиты капсулы MURE® (Multi Resistant Encapsulation) позволяет защитить бактерии, присутствующие в синбиотике Максилак®, от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов, а также делает возможным хранение препарата при комнатной температуре [51].

Сбалансированный состав, доказанная польза и безопасность компонентов препарата (наличие сертификата GRAS), устойчивая структура и удобная кратность приема (1 р./сут), а также отсутствие в составе лактозы и казеи-



на (что обеспечивает возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью) выделяют Максилак® на фоне прочих средств, которые применяются в рамках коррекции патологических изменений микрофлоры кишечника, возникающих при заболеваниях ЖКТ и применении ряда лекарств (антибиотиков, гормональных и нестероидных противовоспалительных препаратов, противогрибковых средств) не только у взрослых, но и у детей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные научные работы подтверждают положительное влияние пробиотиков на микробиоту кишечника и здоровье хозяина в целом. Пробиотические микроорганизмы обладают высоким терапевтическим потенциалом, например, при ожирении, инсулинорезистентности, СД 2, НАЖБП, лактозной непереносимости и атопическом дерматите. Также пробиотики могут быть полезны при лечении синдрома раздраженной кишки, энтерита, бактериальных инфекций и различных желудочно-кишечных расстройств. Пребиотики могут использоваться в качестве альтернативы пробиотикам или в качестве дополнительной поддержки для них. Наиболее перспективным представляется использование биотерапевтических формул, содержащих как пробиотические микробные штаммы, так и синергические пребиотики. Такие комбинации могут быть более эффективны, чем употребление их отдельно взятых компонентов [52]. Ожидается, что будущие исследования смогут объяснить механизмы комплементарного взаимодействия про- и пребиотиков в составе синбиотиков.

### Литература

- Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // Nat. Rev. Gastroenterol. and Hepatol. 2014. Vol. 11 (8). P. 506–514.
- Markowiak P., Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health // Nutrients. 2017. Vol. 9 (9). P. 1021–1051.
- Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review // J. Food Sci. Technol. 2015. Vol. 52 (12). P. 7577–7587.
- Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific Committee: Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA — Opinion of the Scientific // EFSA J. 2007. Vol. 587. P. 1–16.
- Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? // Eur. J. Nutr. 2011. Vol. 50 (1). P. 1–17.
- Ricci A., Allende A., Bolton D. et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017 // EFSA J. 2017. Vol. 16. Issue 1.
- Vandenbergh P. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth // FEMS Microbiol. Rev. 1993. Vol. 12 (1–3). P. 221–237.
- Simon O., Jadamas A., Vahjen W. Probiotic feed additives — effectiveness and expected modes of action // J. Anim. Feed. Sci. 2001. Vol. 10. Suppl. 1. P. 51–67.
- Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P. et al. Probiotics: effects on immunity // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 73. Suppl. 2. P. 444S–450S.
- Brandão R.L., Castro I.M., Bambirra E.A. et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae* // Appl. Environ. Microbiol. 1998. Vol. 64 (2). P. 564–568.
- Borchers A. T., Selmi C., Meyers F. J. et al. Probiotics and immunity // J. Gastroenterol. 2009. Vol. 44 (1). P. 26–46.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions — A review // Int. J. Med. Microbiol. 2010. Vol. 300 (1). P. 57–62.
- Chitapanarux I., Chitapanarux T., Traisathit P. et al. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients // Radiat. Oncol. 2010. Vol. 5. P. 31.

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



## X Российский Форум с международным участием «ПЕДИАТРИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: ОПЫТ, ИННОВАЦИИ, ДОСТИЖЕНИЯ»

10–11 СЕНТЯБРЯ 2018

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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

### РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ:

10 сентября с 8.30  
11 сентября с 8.30

### В РАМКАХ ФОРУМА ПЛАНИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕ ШКОЛ:

- Повышения квалификации врача-педиатра
- По детским инфекционным болезням
- По нутрициологии и гастроэнтерологии
- По детской пульмонологии
- По аллергологии и клинической иммунологии
- По детской кардиологии
- По детской дерматологии
- По педиатрической нефрологии
- Практического педиатра по генетическим и редким болезням
- Школа молодых ученых

### В РАМКАХ ФОРУМА БУДУТ ПРОВЕДЕНЫ:

- IX Научно-практическая конференция «Высокотехнологичная медицинская помощь в педиатрии и детской хирургии»
- IX Региональная научно-практическая конференция «Современная терапия и эффективная профилактика детских инфекций»
- X Региональная научно-практическая конференция «Здоровье и образ жизни учащихся в современных условиях: взгляд врача и педагога». Посвящается Всемирному дню учителя



### Участие для специалистов БЕСПЛАТНОЕ

В рамках Форума реализуется модель последипломного образования для врачей в формате непрерывного медицинского образования (НМО).



# Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины»\*)

К.м.н. Е.М. Толстова<sup>1</sup>, к.м.н. Н.С. Зайцева<sup>1</sup>, профессор О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Д.А. Мезенцева<sup>1</sup>,  
Е.В. Ефимова<sup>2</sup>, Е.К. Исаева<sup>2</sup>, И.А. Строганов<sup>2</sup>, к.м.н. Т.Ю. Абасеева<sup>3</sup>, Е.Р. Радимова<sup>2</sup>, Е.А. Ионова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье приводится клиническое наблюдение грудного ребенка из двойни с подтвержденным синдромом врожденной центральной гиповентиляции (CCHS). CCHS — это редкое генетическое заболевание, проявляющееся первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна. Обычно заболевание манифестирует у доношенных новорожденных признаками гиповентиляции и гипоксемии. Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствуют признаки респираторного дистресса и компенсаторных реакций, характерных для дыхательной недостаточности другого генеза. Одновременно могут присутствовать признаки болезни Гиршпрунга (около 20% больных), неврологические симптомы. В основе заболевания лежит мутация гена при дефектах PHOX2B, подтвержденная в описанном случае. У нашего пациента отсутствие продолжения эпизодов апноэ после выхода из периода новорожденности явилось причиной поздней диагностики заболевания. Лечение заключается в обеспечении адекватной вентиляции. Предпочтительны неинвазивные методы ИВЛ: вентиляция с постоянным положительным давлением, различные виды кислородных масок. При невозможности их использования накладывается трахеостома. Детям старше 18 мес. проводится имплантация стимулятора диафрагмального нерва.

**Ключевые слова:** синдром врожденной центральной гиповентиляции, гиповентиляция, дыхательная недостаточность, ген PHOX2B, гиперкапния, дыхательный ацидоз.

**Для цитирования:** Толстова Е.М., Зайцева Н.С., Зайцева О.В. и др. Синдром врожденной центральной гиповентиляции («синдром проклятия Ундины») // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 92–95.

## ABSTRACT

**Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”\*) in a child of twins (clinical case)**

Tolstova E.M.<sup>1</sup>, Zaitseva N.S.<sup>1</sup>, Zaytseva O.V.<sup>1</sup>, Mezentseva D.A.<sup>1</sup>, Efimova E.V.<sup>2</sup>, Isayeva E.K.<sup>2</sup>, Stroganov I.A.<sup>2</sup>, Abaseeva T.Yu.<sup>3</sup>, Radimova E.R.<sup>2</sup>, Ionova E.A.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> St. Vladimir Children’s Moscow Clinical Hospital

<sup>3</sup> M. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow

The article presents a clinical observation of a baby from a twin with a confirmed syndrome of congenital central hypoventilation (CCHS). CCHS is a rare genetic disease manifested by primary alveolar hypoventilation during sleep. Usually the disease manifests in term infants with signs of hypoventilation and hypoxemia. Despite the hypoxemia and hypercapnia, there are no signs of respiratory distress and compensatory reactions, characteristic of respiratory failure of another genesis. At the same time, there may be signs of Hirschsprung’s disease (about 20% of patients), neurological symptoms. At the heart of the disease is a mutation of gene with defects of PHOX2B, confirmed in the described case. In our patient an absence of continuation of episodes of apnea after release of the baby from a period of newborn infancy caused a late diagnosis of the disease. Treatment is in ensuring of adequate ventilation. It is preferred to use non-invasive methods of artificial ventilation of the lungs: ventilation with a constant positive pressure, various types of oxygen masks. If it is impossible to use them, a tracheostomy is applied. An implantation of a stimulator of the diaphragmatic nerve is realized in Children older than 18 months.

**Key words:** congenital central hypoventilation syndrome, hypoventilation, respiratory failure, PHOX2B gene, hypercapnia, respiratory acidosis.

**For citation:** Tolstova E.M., Zaitseva N.S., Zaytseva O.V. et al. Congenital Central Hypoventilation Syndrome (“Ondine’s curse”\*) in a child of twins (clinical case) // RMJ. 2018. № 5(II). P. 92–95.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (MIM #209880 синдром проклятия Ундины, Congenital central hypoventilation syndrome, CCHS, Ondine’s curse) —

это редкое генетическое заболевание, проявляющееся первичной альвеолярной гиповентиляцией во время сна (а в более тяжелых случаях — и во время бодрствования), характеризующееся отсутствием автономного контроля

\* ...Однажды храбрый рыцарь Гюльбрандт заблудился в лесу. Приют он нашел в хижине рыбака, где увидел его приемную дочь Ундины и влюбился в нее. Ундина была русалкой, бессмертной дочерью морского владыки. Ради любимого она отказалась от дара бессмертия, согласившись на брак. Перед алтарем жених поклялся ей в верности: “Дыханье каждого моего утреннего пробуждения будет залогом любви и верности тебе”. Спустя несколько лет, узнав об измене любимого, Ундина сказала: “Ты поклялся мне своим дыханием? Так знай, пока ты бодрствуешь, оно будет при тебе, но как только ты уснешь, дыхание покинет твоё тело, и ты умрешь”. С тех пор Гюльбрандт мог дышать только, пока помнил об этом...

над процессом дыхания, снижением чувствительности к гиперкапнии и гипоксемии. В мировой литературе описано всего около 1200 случаев данного заболевания [1]. Частота встречаемости синдрома точно неизвестна, по данным французских авторов, заболевание встречается в 1 случае на 50 000–200 000 новорожденных [2].

Традиционно этот синдром рассматривается в рамках заболеваний, ассоциированных со сном. В таких случаях причиной гиповентиляции являются центральные апноэ. Следует отметить, что у здоровых младенцев возможны короткие центральные апноэ продолжительностью до 20 с при отсутствии существенных изменений газового состава крови. Длительные центральные апноэ во время сна обусловлены нарушением автономной регуляции дыхания [3].

К этой группе заболеваний относятся также поздний синдром центральной гиповентиляции (Late-onset central hypoventilation syndrome — LO-CHS) и синдром РОННАД. LO-CHS манифестирует в более позднем возрасте приступами цианоза, апноэ во время сна, когнитивными нарушениями, развитием легочного сердца. Синдром РОННАД, внезапное ожирение с гипоталамической дисфункцией проявляется быстрым увеличением веса с эндокринными расстройствами и центральной гиповентиляцией [4].

В 1962 г. Severinghaus и Mitchell использовали термин «проклятие Ундины» при описании синдрома у 3-х взрослых пациентов после операции на стволе мозга. Им была необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в связи с центральными апноэ во время сна, в периоды бодрствования дыхательная функция не нарушалась. В 1970 г. Mellins et al. впервые сообщили о младенце с клиническими особенностями ССНС. В настоящее время известно, что заболевание ассоциировано с мутацией гена PHOX2B в локусе 4p12 (93–100%). Этот ген кодирует транскрипционный фактор, необходимый для развития центральной и периферической нервной системы. В экспериментах на крысах показано, что при дефектах PHOX2B отсутствует ретротрапезоидное ядро в вентролатеральном мозге — центральная часть передачи регуляторных хеморецептивных сигналов дыхания. Мутация в генераторе развития автономной нервной системы приводит к снижению чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксемии. У таких животных фенотип подобен ССНС — апноэ, гиповентиляция и отсутствующая компенсаторная реакция на гиперкапнию. PHOX2B экспрессируется также и в других участках ЦНС, связанных с контролем функции дыхания, а также в периферических хеморецепторах каротидного синуса.

Отсутствие экспрессии PHOX2B в клетках периферической нервной системы объясняет частую ассоциацию синдрома с болезнью Гиршпрунга (около 20% случаев). Другие аномалии (патологическая реакция сердечно-сосудистой системы, зрительного анализатора на стимулы) ассоциированы с нарушением функции PHOX2B на уровне вегетативных ганглиев сердца и ядер черепно-мозговых нервов.

Описаны также редкие мутации других генов (RET, GDNF, EDN3, BDNF, ASCL, PHOX2A, GFRA1, BMP2, ECE1) [5].

Тип наследования при ССНС — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, однако в 92% случаев мутации возникают *de novo*. Описаны семейные случаи данного заболевания.

В большинстве случаев у доношенных детей с неосложненным течением беременности в периоде новорожденности выявляется цианоз, преимущественно во время сна.

Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствует компенсаторное тахипноэ. Возможен судорожный синдром.

Лечение заключается в обеспечении адекватной вентиляции. Предпочтительны неинвазивные методы ИВЛ: вентиляция с постоянным положительным давлением (СРАР), различные виды кислородных масок. При невозможности их использования накладывается трахеостом. Детям старше 18 мес. проводится имплантация стимулятора диафрагмального нерва [6].

Своевременная диагностика и адекватная вентиляция при ССНС изменили прогноз для жизни пациентов. В настоящее время многие из них — старше 20 лет [7].

Мы приводим интересное клиническое наблюдение ССНС у двойни.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Р. (дата рождения — 12.10.2017) поступил в педиатрическое отделение ДГКБ св. Владимира в возрасте 2 мес. 8 дней в связи с подозрением на аспирацию во время кормления.

Из анамнеза жизни известно, что он родился от I беременности монохориальной диамниотической двойней, наступившей в результате контролируемой стимуляции овуляции. Беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, анемии. Роды первые, оперативные, на сроке 36 нед. Ребенок 2-й из двойни. При рождении масса тела — 2010 г, длина — 44 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. При рождении состояние мальчика расценено как среднетяжелое. С первых суток жизни в течение месяца он находился в отделении патологии новорожденных. ИВЛ не проводилась, однако обращали на себя внимание периодические эпизоды апноэ, купировавшиеся на фоне терапии дыхательными analeптиками. Кроме того, достаточно длительное время ребенок оставался кислородозависимым, что не соответствовало его объективному соматическому статусу и постконцептуальному возрасту. По данным эхокардиографии был диагностирован врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки (ДМЖП) в мышечной части размером 3–4 мм без нарушения гемодинамики. Постепенно ребенок перестал нуждаться в дозе кислорода и в возрасте 1 мес. был выписан домой.

Дома мальчик получал сцеженное грудное молоко, к 2-м мес. жизни прибавил 1 кг. Мама отмечала, что ребенок при кормлении периодически поперхивался. В возрасте 2 мес. 8 дней при кормлении снова поперхнулся, закашлялся. Родители отметили цианоз носогубного треугольника, что послужило поводом к госпитализации.

При первичном осмотре состояние средней тяжести. Правильного телосложения, лицевой дисморфизм — умеренная микроретрогения. При осмотре активен, крик громкий. Кожа бледно-розовая, цианоза не отмечено. Сосет сам положенный объем питания, усваивает. Дыхание в легких проводится равномерно во все отделы, хрипов не выслушивается, ЧД 42 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный, ЧСС 140 в минуту. Живот правильной формы, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Фиксирует взгляд, прослеживает. Мышечный тонус физиологический. Безусловные врожденные рефлексы вызываются по возрасту. Очаговых, менингеальных симптомов нет.

При пульсоксиметрии отмечено снижение сатурации до 86,8%. Были выявлены изменения кислотно-основного состояния (КОС) в виде полностью компенсированного респираторного ацидоза: pH — 7,4, pCO<sub>2</sub> — 60,5 мм рт. ст.,

$pO_2$  — 49,5 мм рт. ст.,  $sHCO_3$  — 33,1 ммоль/л,  $sBE$  — 12,2 ммоль/л. Отмечались электролитные нарушения в виде гипохлоремии (хлор — 98 ммоль/л).

После инициации кислородотерапии отмечалась некоторая положительная динамика:  $pH$  — 7,358, нарастающее  $pO_2$  до 78,8 мм рт. ст., уменьшение  $pCO_2$  до 54,7 мм рт. ст.,  $sHCO_3$  — 27,8 ммоль/л,  $BE$  — 4,8 ммоль/л,  $sO_2$  — 91,7%.

В клиническом анализе крови уровень гемоглобина увеличен до 155 г/л, гематокрит — 43,2%, эритроциты —  $5,41 \times 10^{12}/л$ .

По данным рентгенографии органов грудной клетки, изменения легочной ткани отсутствовали, тень средостения была расширена за счет тимуса. Нейросонография не выявила структурных изменений головного мозга. Эхокардиографическое исследование подтвердило наличие гемодинамически незначимого ДМЖП (2–3 мм) в мышечном слое. При УЗИ почек визуализировано умеренное двустороннее расширение чашечно-лоханочной системы.

При динамическом наблюдении отчетливо прослеживалось снижение сатурации без дополнительной дотации кислорода. Во время кормления ребенок быстро засыпал, появлялся периферический цианоз. Признаков респираторной активации для компенсации дыхательной недостаточности в виде увеличения частоты дыхания, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с втяжением уступчивых мест грудной клетки не отмечалось.

Через сутки состояние ребенка ухудшилось до тяжелого за счет появления центрального цианоза, усиления кислородозависимости (десатурация до 60% без дотации кислорода, угнетение сознания). Аускультативно в верхних отделах обоих легких дыхание ослаблено. Нарастающие признаки дыхательной недостаточности на фоне гиповентиляции потребовали перевода ребенка в отделение реанимации и начала ИВЛ. В этот момент отмечено выраженное усугубление изменений КОС в виде декомпенсации респираторного ацидоза с высочайшими показателями гиперкапнии:  $pH$  — 7,057,  $pCO_2$  — 156 мм рт. ст.,  $pO_2$  — 73,3 мм рт. ст.,  $sHCO_3$  — 28,9 ммоль/л,  $sBE$  — 11,5 ммоль/л. Вскоре после перевода в отделение реанимации мальчик фебрильно залихорадил, затем присоединились явления ринита. Методом ПЦР в отделяемом полости носа обнаружена РНК риновируса.

После купирования симптомов ОРВИ попытки экстубации на фоне применения дыхательных аналептиков дважды приводили к повторному развитию выраженных гиповентиляционных нарушений. В возрасте 3 мес. для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого.

В Центре молекулярной генетики проведено генетическое исследование. Выявлено увеличенное число копий GCA-повторов (20/25) в гене  $RHOX2B$ , что подтвердило диагноз синдрома врожденной центральной гиповентиляции.

Через 1 мес. в отделение реанимации и интенсивной терапии ДГКБ св. Владимира был госпитализирован сибс пациента с идентичной клинической картиной. Позже у него также диагностирован ССНС.

## Обсуждение

Особенностью представленного наблюдения является поздняя диагностика заболевания у грудного ребенка из двойни с последующим выявлением ССНС у сибса, что позволяет говорить о семейном случае патологии, оставляя на настоящий момент открытыми вопросы о воз-

можном наследовании синдрома или возникновении мутации гена *de novo*.

По данным литературы, большинство пациентов с ССНС — доношенные дети. Обычно в анамнезе отсутствуют указания на патологическое течение беременности. Заболевание манифестирует в периоде новорожденности: отмечается цианоз, преимущественно во время сна, появляются признаки гиповентиляции и гипоксемии. Изменения подтверждаются снижением сатурации кислорода, повышением  $pCO_2$  в крови. Несмотря на гипоксемию и гиперкапнию, отсутствуют признаки респираторного дистресса и компенсаторных реакций, характерных для дыхательной недостаточности другого генеза. Одновременно могут присутствовать признаки болезни Гиршпрунга (около 20% больных), неврологические симптомы. Описаны случаи поздней диагностики синдрома, манифестировавшего у грудных детей с эпизодами цианоза, судорожным синдромом, нарушениями дыхания после анестезии, седативных препаратов [1].

Ретроспективно можно говорить о манифестации синдрома у нашего пациента в неонатальном периоде. Ранними признаками нарушения автономной регуляции дыхания были длительная зависимость от кислорода, необычная для такой степени недозависимости необходимость использования дыхательных аналептиков. В таблице 1 представлены клинические проявления ССНС [4]. Дисфункция моторики пищевода в виде периодического поперхивания была также симптомом болезни в описываемом нами случае.

В литературе описаны характерные для пациентов с ССНС лицевые дисморфизмы: уплощенное короткое лицо, изгиб наружной части каймы верхней губы, лицо в форме «коробки», выступающий кончик носа, уменьшенная верхняя часть лица.

При поступлении ребенка в наше отделение поводом для дифференциально-диагностического поиска послужили изменения КОС в виде полностью компенсированного респираторного ацидоза, свидетельствующего о полной буферной (снижение количества ионов хлора) и почечной (усиление реабсорбции ионов бикарбоната) компенсации этого нарушения, показателем чего является  $pH$  крови. Дотация кислорода в первые сутки госпитализации улучшила показатели КОС. Хронический характер гиповентиляционного синдрома подтверждался изменениями в клиническом анализе

**Таблица 1.** Клинические проявления синдрома врожденной центральной гиповентиляции

Система органов	Симптом
Органы чувств	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение/отсутствие реакции зрачка на свет</li> <li>Анизокория</li> <li>Косоглазие</li> <li>Расстройство конвергенции</li> </ul>
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие восприятия одышки</li> <li>Альвеолярная гиповентиляция</li> </ul>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение периферической перфузии</li> <li>Снижение вариабельности сердечного ритма</li> <li>Атриовентрикулярная блокада</li> <li>Вазовагальные синкопе</li> </ul>
Желудочно-кишечный тракт	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нарушение моторики пищевода</li> <li>Запоры</li> </ul>
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение тревожности</li> <li>Снижение восприятия боли</li> <li>Профузные поты</li> <li>Температурная дисрегуляция (гипотермия)</li> </ul>



крови — повышением уровня гемоглобина, эритроцитов, компенсирующими хроническую гипоксемию.

Гиповентиляция может быть обусловлена нарушением механики дыхания в связи с особенностями строения верхних и нижних дыхательных путей. Однако у пациента отсутствовали клинические проявления obstructивных респираторных нарушений — не отмечалось патологических шумов при дыхании, отсутствовала одышка. Челюстно-лицевой хирург исключил клиническую значимость микроретрогении. При проведении бронхоскопии патологии строения бронхиального дерева выявлено не было. Степень гиперплазии вилочковой железы была умеренной и не могла быть причиной дыхательных расстройств у ребенка. Хронические изменения легочной паренхимы по данным рентгенографии у ребенка также отсутствовали. Диффузионные нарушения проницаемости легочных мембран исключались возможностью повышения сатурации крови на фоне дополнительной оксигенации.

Отсутствие вовлечения дыхательной мускулатуры в качестве компенсаторного механизма было поводом для исключения спинальной мышечной атрофии. Однако нейромышечные заболевания в периоде новорожденности в первую очередь проявляются мышечной гипотонией, синдромом «вялого ребенка» и постепенно прогрессируют. В нашем случае нарушения мышечного тонуса не отмечались.

Взятые вместе данные анамнеза, осмотра, лабораторного и инструментального обследования, не выявившего структурных нарушений головного мозга и, в частности, его ствола как причины органической центральной гиповентиляции, требовали исключения у ребенка ССНС.

Американским торакальным сообществом разработаны следующие критерии диагностики ССНС [2]:

- адекватная вентиляция во время бодрствования, гиповентиляция с нормальной частотой дыхания и поверхностное дыхание (сниженный дыхательный объем) во время сна либо во время сна и бодрствования;
- отсутствие или ослабление реакции на гиперкапнию/гипоксемию во время бодрствования и сна;
- отсутствие нервно-мышечных, легочных, кардиологических заболеваний, а также поражения ствола головного мозга;
- наличие мутации в гене PNOX2B;
- наличие симптомов дисрегуляции автономной НС (снижение реакции зрачка на свет, нарушение моторики пищевода, тяжелые запоры даже при отсутствии болезни Гиршпрунга, профузное потоотделение, понижение базальной температуры тела, снижение восприятия тревоги и др.).

Наиболее частой мутацией, вызывающей врожденный центральный гиповентиляционный синдром, является экспансия полиаланинового тракта в гене PNOX2B (Paired-like homeobox 2B) хромосомы 4p12 (polyalanine repeat mutation, PARM). В норме у здоровых людей в этом локусе 4-й пары хромосом располагаются по 20 аминокислот, такой генотип обозначается как 20/20 (здоровый). При синдроме врожденной центральной гиповентиляции на данном участке может находиться от 24 до 39 аланиновых повторов, такие генотипы обозначаются как 20/24 и 20/39 соответственно (рис. 1) [8, 10].

Выявлена корреляция, отражающая зависимость тяжести вентиляционных нарушений от степени полиаланиновой экспансии, — у пациентов с генотипом до 20/25 нарушения регуляции дыхания отмечается только в состоянии сна,

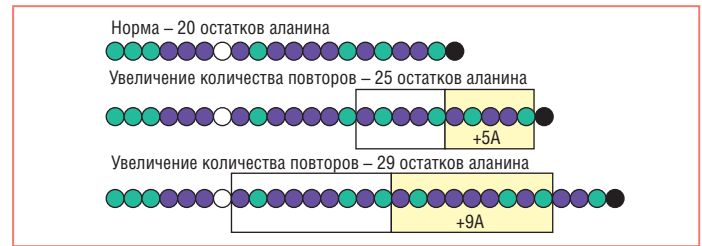


Рис. 1. Полиаланиновые повторы в гене PNOX2B

тогда как при генотипах с более длинной экспансией гиповентиляция регистрируется и во время бодрствования [11].

Неполная пенетрантность объясняет возможность носительства мутации, выявленного у некоторых взрослых — родителей пациентов с ССНС.

У нашего больного при генетическом исследовании было выявлено увеличенное число копий GCA-повторов (20/25) в гене PNOX2B, что подтверждает диагноз синдрома врожденной центральной гиповентиляции. Как было указано выше, обычно такое количество повторов ассоциировано с нарушением регуляции дыхания в периоды сна. В нашем случае, с одной стороны, ребенок достаточно долго находился дома и обходился без респираторной поддержки. Вместе с тем гиповентиляция с нормальной частотой дыхания и поверхностное дыхание (сниженный дыхательный объем) и во время сна, и во время бодрствования отмечены у мальчика при наблюдении в отделении при отсутствии типичных эпизодов апноэ. При госпитализации состояние ребенка быстро ухудшилось в течение суток. Триггерным фактором послужила ОРВИ (риновирусная инфекция), на фоне которой в условиях хронической гипоксии развилась декомпенсированная гиповентиляция с необходимостью проведения пролонгированной ИВЛ.

Таким образом, достаточно долгая компенсация респираторного ацидоза, несмотря на присутствие у мальчика и ночной, и дневной гиповентиляции при отсутствии продолжения эпизодов апноэ после выхода ребенка из периода новорожденности в приведенном случае, явилась причиной поздней диагностики синдрома врожденной центральной гиповентиляции.

В США существует общество поддержки пациентов с ССНС «The ССНС Family Network» (<http://cchsnetwork.org>), целями которого являются просвещение семей и медицинских работников, а также поддержка исследований, связанных с данным заболеванием. При адекватной респираторной поддержке для большинства больных ССНС возможны нормальное качество и продолжительность жизни [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует случай поздней диагностики синдрома врожденной центральной гиповентиляции. Следует помнить о возможности вариабельности клинической картины ССНС.

При рождении ребенка с синдромом ССНС необходимо генетическое консультирование родителей. Это также актуально для расшифровки данного семейного случая синдрома у ребенка из монохориальной диамниотической двойни.

Ранняя диагностика и своевременно начатая респираторная поддержка позволяют избежать хронической гипоксии и обеспечивают адекватное качество жизни пациентам с синдромом врожденной центральной гиповентиляции.

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

# Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения)

Н.В. Агеева<sup>1</sup>, И.А. Агапова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.Л. Амелина<sup>2</sup>, к.м.н. О.С. Гундобина<sup>3</sup>,  
к.м.н. М.С. Жаркова<sup>4</sup>, Е.А. Каменец<sup>5</sup>, д.м.н. С.В. Михайлова<sup>6</sup>, к.м.н. Н.Л. Печатникова<sup>7</sup>,  
А.Е. Сосновский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ ПОДКБ им. Н.Ф. Филатова, Пенза

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева ДЗМ», Москва

<sup>3</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва

<sup>5</sup> ФГБНУ «МГНЦ», Москва

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>7</sup> ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — прогрессирующее наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма липидов и ассоциированное с высокой летальностью и риском развития терминального повреждения различных органов, включая печень, селезенку, почки, сосуды сердца. В зависимости от возраста манифестации заболевания выделяют две клинические формы ДЛКЛ: инфантильную форму, известную ранее как болезнь Вольмана, и болезнь накопления эфиров холестерина, характерную для детей старше 1 года и взрослых. Независимо от формы ДЛКЛ клинические проявления заболевания разнообразны, что является причиной задержки установления верного диагноза, ранней инвалидизации и гибели пациентов.

В статье приведены 2 клинических наблюдения ДЛКЛ: пациентки с болезнью накопления эфиров холестерина и пациента с инфантильной формой ДЛКЛ. Оба случая демонстрируют крайне неблагоприятный прогноз заболевания и важность своевременной диагностики ДЛКЛ.

Наличие критериев диагностики ДЛКЛ позволяет своевременно заподозрить заболевание и провести тест на определение активности ЛКЛ методом сухих пятен крови для подтверждения диагноза. Это необходимо для раннего начала адекватной терапии.

**Ключевые слова:** лизосомная кислая липаза, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, себелипаза альфа.

**Для цитирования:** Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения) // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 96–103.

## ABSTRACT

**Progressive liver disease: a deficiency of lysosomal acid lipase (clinical cases)**

Ageeva N.V.<sup>1</sup>, Agapova I.A.<sup>1</sup>, Amelina E.L.<sup>2</sup>, Gundobina O.S.<sup>3</sup>, Zharkova M.S.<sup>4</sup>, Kamenets E.A.<sup>5</sup>, Mikhaylova S.V.<sup>6</sup>, Pechatnikova N.L.<sup>7</sup>, Sosnovsky A.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Penza Regional Pediatric Clinical Hospital named after N. F. Filatov

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after D. D. Pletnyov of Moscow Health Department

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

<sup>4</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>5</sup> Research Centre of Medical Genetics of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>7</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of Moscow Health Department

Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD) is a progressive hereditary disease characterized by impaired metabolism of lipids and associated with high mortality and a risk of terminal damage to various organs, including a liver, spleen, kidneys, and heart vessels. Depending on age of manifestation of the disease, two clinical forms of the LALD are distinguished: an infantile form, previously known as Wolman disease, and an ester storage disease, it is characteristic for children older than 1 year of age and adults. Clinical manifestations of the disease are diverse regardless of the form of LALD, which is the reason for delay in establishing a correct diagnosis, early disability and death of patients.

Two clinical observations of the LALD are presented in the article: a patient with the ester storage disease and a patient with the infantile form of LALD. Both cases demonstrate the most negative prognosis of the disease and importance of timely diagnosis of the LALD.

*Presence of diagnostic criteria for the LALD allows suspecting the disease in time and conduct a test for determination of lysosomal acid lipase activity by method of dry spots to confirm the diagnosis. This is necessary for early initiation of adequate therapy.*

**Key words:** lysosomal acid lipase, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, sebelipase alfa.

**For citation:** Ageeva N.V., Agapova I.A., Amelina E.L. et al. Progressive liver disease: a deficiency of lysosomal acid lipase (clinical cases) // RMJ. 2018. № 5(II). P. 96–103.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь накопления эфиров холестерина и болезнь Вольмана являются клиническими фенотипами единого заболевания — *дефицита лизосомной кислой липазы* (ДЛКЛ), наследственной болезни накопления [1].

Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) является важным ферментом клеточного метаболизма, обеспечивающим гидролиз эфиров холестерина и триглицеридов. Этот процесс имеет фундаментальное значение в обеспечении клеток организма холестерином, который участвует в росте клетки, формировании ее мембраны и прочих важных функциях [2]. При появлении врожденной мутации гена LIPA, ответственного за синтез ЛКЛ, происходят существенное снижение активности фермента, нарушение метаболизма эфиров холестерина и триглицеридов и прогрессирующее накопление их в лизосомах клеток. Это, в свою очередь, приводит к клеточной дисфункции и повреждению различных органов и тканей [3, 4]. Основными органами-мишенями при ДЛКЛ выступают печень, селезенка, надпочечники, кишечник, стенки сосудов. Однако другие органы также вовлечены в патологический процесс за счет поврежденных макрофагов, в метаболизме которых ЛКЛ играет ведущую роль [1].

В связи с системным характером ДЛКЛ клинические проявления заболевания разнообразны, что оказывает влияние на своевременность установления верного диагноза.

*Инфантильная форма ДЛКЛ*, или болезнь Вольмана, представляет собой тяжелое, быстро прогрессирующее, развивающееся в первые недели жизни заболевание. Состояние манифестирует с нарушениями вскармливания, тошноты, рвоты, симптомов мальабсорбции, задержки роста и развития и тяжелого повреждения печени [1]. При ранней форме ДЛКЛ прогноз крайне неблагоприятный — медиана возраста смерти пациентов составляет 3,7 мес. [5].

*Болезнь накопления эфиров холестерина*, наоборот, протекает зачастую латентно, бессимптомно и является диагностической находкой при проведении рутинного осмотра и биохимического анализа крови. Проявлениями болезни накопления эфиров холестерина являются симптомы поражения печени, такие как гепатомегалия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), стеатоз, фиброз и цирроз печени. Кроме того, могут наблюдаться спленомегалия и симптомы гиперспленизма, например, анемия и тромбоцитопения и раннее развитие атеросклероза [6]. Несмотря на «тихое», асимптомное течение болезни, прогноз у пациентов с этой формой ДЛКЛ также неблагоприятный. У 78% пациентов с ДЛКЛ был обнаружен фиброз и/или цирроз (Ishak score  $\geq 3$ ) по данным биопсии; примечателен тот факт, что у большинства пациентов с циррозом прогрессирование заболевания протекало бессимптомно [7]. Медиана времени до развития фиброза, цирроза или потребности в трансплантации печени у пациентов с ДЛКЛ составляет 3,7 года с момента манифестации заболевания [8].

Диагностика ДЛКЛ затруднена ввиду разнообразия клинической картины, однако существует простой и точ-

ный тест, позволяющий подтвердить заболевание. Для верификации диагноза ДЛКЛ определяется активность фермента ЛКЛ в лейкоцитах и/или пятнах высушенной крови (последний подход предпочтителен) и при снижении активности фермента проводят ДНК-диагностику для поиска мутационного гена LIPA.

До недавнего времени для *терапии ДЛКЛ* была доступна только симптоматическая терапия: гиполипидемические препараты, диета с низким содержанием жира, трансплантация печени, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Энтеральное и парентеральное питание с низким содержанием жиров применялось в терапии младенцев с быстро прогрессирующей ранней формой ДЛКЛ (болезнью Вольмана), однако какого-либо влияния на смертность данная терапия не оказала. Низкожировая диета до настоящего времени применяется у детей и взрослых с ДЛКЛ, хотя этот подход также не продемонстрировал свою достаточную эффективность [9, 10].

Результаты терапии пациентов с ДЛКЛ гиполипидемическими препаратами в литературе неоднозначны [11]. Остается неясным, оказывает ли применение статинов какое-либо влияние на развитие атеросклероза и риск сердечных осложнений, ассоциированных с ДЛКЛ. И крайне важен тот факт, что применение статинов не оказало влияния на прогрессирование поражения печени у пациентов с ДЛКЛ [12].

ТГСК представляется потенциально эффективным методом лечения пациентов с ДЛКЛ, т. к. предполагается, что ЛКЛ будет синтезироваться в донорских клетках. Однако небольшое число клинических случаев, доступных для анализа, не позволяет сделать однозначного вывода об эффективности и безопасности данной терапии. Кроме того, процедура ТГСК ассоциирована с высоким риском развития осложнений, таких, например, как отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина» и другие постоперационные осложнения. В связи с этим ТГСК не рекомендована как рутинная терапевтическая опция для пациентов с ДЛКЛ [13].

Трансплантация печени также ассоциирована с высоким риском осложнений и не оказывает влияния на системные проявления заболевания. В литературе существуют описания клинических случаев прогрессии ДЛКЛ и развития терминального повреждения почек у пациентки спустя 7 лет после процедуры трансплантации печени. При биопсии почек в данном случае был выявлен выраженный атеросклероз с обширными отложениями липидов в стенках сосудов [14]. Таким образом, трансплантация печени не останавливает прогрессию ДЛКЛ и поражение других органов-мишеней. Кроме того, нельзя исключить риск повреждения трансплантированной печени, т. к. уровень ЛКЛ по-прежнему остается низким [15].

Сравнительно недавно появился новый подход к лечению ДЛКЛ — заместительная ферментная терапия. В России, несмотря на относительно новые знания о заболевании, накоплен достаточный опыт диагностики ДЛКЛ. По данным анализа секвенирования 523 че-



ловек в российской популяции предполагается, что частота ДЛКЛ в России может составлять 1:67 600 [16]. Благодаря знаниям врачей, вниманию к заболеваниям печени у детей, возможности современных лабораторий диагностированы десятки случаев ДЛКЛ. Однако осведомленность об особенностях клинической картины заболевания важна для его своевременной диагностики, поскольку быстрое прогрессирование ДЛКЛ иногда не дает возможности проводить долгий диагностический поиск. В данной статье представлены клинические наблюдения обеих форм ДЛКЛ.

## Клинические наблюдения

### Клиническое наблюдение № 1:

#### БОЛЕЗнь НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА

Пациентка 1998 г. р. впервые попала под наблюдение врачей в возрасте 10 мес. с гепатомегалией. Из анамнеза известно, что раннее развитие проходило соответственно возрасту, без особенностей.

В возрасте 13 мес. пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение в связи с гипохромной анемией и лейкоцитозом. При обследовании обнаружено увеличение печени (+6 см) и селезенки (+5 см). По данным УЗИ: увеличение печени с ровным контуром и неоднородной гиперэхогенной паренхимой, увеличение селезенки, увеличение размеров почек. В биохимическом анализе крови определялись повышение уровня АЛТ до 88–146 Ед/л (норма — 4–40 Ед/л), АСТ — до 59–92 Ед/л (норма — 4–40 Ед/л), общего холестерина — до 9,7 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 5,2$  ммоль/л), триглицеридов — до 2,3 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 0,8$  ммоль/л), снижение уровня ЛПВП — до 0,8 ммоль/л (возрастная норма —  $\geq 1,2$  ммоль/л). В общем анализе крови сохранялся лейкоцитоз до  $13\text{--}16 \times 10^9/\text{л}$  (возрастная норма —  $5\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ ). Точный диагноз установить не удалось.

Впервые диагноз ДЛКЛ был заподозрен в возрасте 2,7 года, когда пациентка была направлена на консультацию генетика. Поводом для включения ДЛКЛ в диагностический поиск были прогрессирующая гепатомегалия, персистирующее повышение уровня холестерина и трансаминаз. По результатам измерения активности ЛКЛ в лейкоцитах цельной крови выявлено значительное снижение активности фермента — до 5,8 ммоль/мг белка/ч при норме  $>23,4$  ммоль/мг белка/ч. На основании клинической картины и обнаружения резкого снижения активности ЛКЛ был установлен диагноз: недостаточность лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ).

При контрольном обследовании спустя 3 мес. отмечалась отрицательная динамика: гиперхолестеринемия нарастала до 11,8 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 5,2$  ммоль/л), повысился уровень трансаминаз (рис. 1), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) — до 174 Ед/л (норма — 8–45 Ед/л), значение щелочной фосфатазы оставалось нормальным. По данным УЗИ — гепатомегалия без динамики.

В возрасте 3 лет 5 мес. при обследовании впервые обнаружено снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 53% (норма — 60–90%).

В 2002 г. пациентка была госпитализирована в состоянии средней тяжести с жалобами на периодические носовые кровотечения. При осмотре: вес — в пределах возрастной нормы, выраженная пальмарная эритема, слизистые губ — сухие, с трещинами. При пальпации определялась плотно-

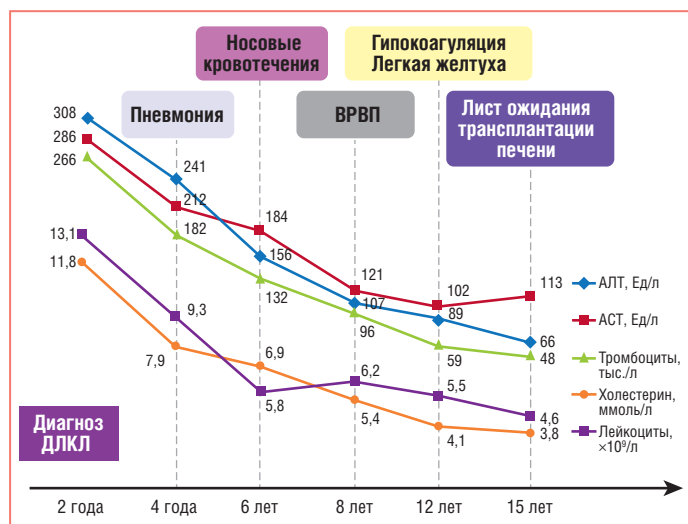


Рис. 1. Динамика уровней АЛТ, АСТ, гематологических показателей и общего холестерина у пациентки с ДЛКЛ

эластичная печень, увеличенная в размерах (+6 см), селезенка плотная, безболезненная, также увеличенная в размерах (+10 см). По данным УЗИ обнаружены дискинезия желчевыводящих путей, деформация желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы. По данным лабораторных исследований отмечалось нарастание уровня трансаминаз, сохранялись гиперхолестеринемия (рис. 1), железодефицитная анемия (ЖДА), увеличение уровня ЛПНП до 7,46 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 2,8$  ммоль/л).

Рентгенологически обнаружены признаки остеопороза, истончение коркового слоя кости до 0,05 мм (норма —  $>2$  мм) (костный возраст соответствует календарному).

В 2004 г. (в 5 лет 10 мес.) пациентка госпитализирована в Университетскую клинику Фрайбурга (Германия), где при повторном анализе активности ЛКЛ в лейкоцитах обнаружено значительное снижение активности фермента и был вновь подтвержден диагноз ДЛКЛ в форме БНЭХ.

В 6,5 года пациентка вновь госпитализирована в стационар. Размеры печени и селезенки — без динамики: +6 см и +9 см соответственно. Кроме того, по результатам обследования был выставлен диагноз: острая правосторонняя нижнедолевая сегментарная пневмония, пансинузит, двухсторонний катаральный средний отит. Выписана с нормализацией состояния по пневмонии, но с сохранением симптомов ДЛКЛ.

В возрасте 6 лет 10 мес. девочка повторно госпитализирована с жалобами на носовые кровотечения, слабость и утомляемость. При обследовании были обнаружены краевая субиктеричность склер; на щеках капиллярит, пальмарная эритема и гипертрихоз, расширение венозной сети на поверхности груди. Появилась диффузная мышечная гипотония. Живот был увеличен в объеме, при пальпации чувствителен в точке желчного пузыря, обнаружен симптом Орнера (Грекова). Печень и селезенка были увеличены на +5 см и +9 см с плотной консистенцией соответственно. Сохранялись синдром цитолиза, гиперхолестеринемия (рис. 1), повышение уровня холестерина ЛПНП до 6,38 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 2,8$  ммоль/л) и триглицеридов до 1,8 ммоль/л (возрастная норма —  $\leq 0,8$  ммоль/л). С помощью денситометрии был выявлен остеопороз. Общий анализ крови — без отклонений.

Спустя 9 лет после установления диагноза ДЛКЛ в возрасте 12 лет пациентке рекомендовано рассмотреть возможность трансплантации печени в связи с ее нараста-

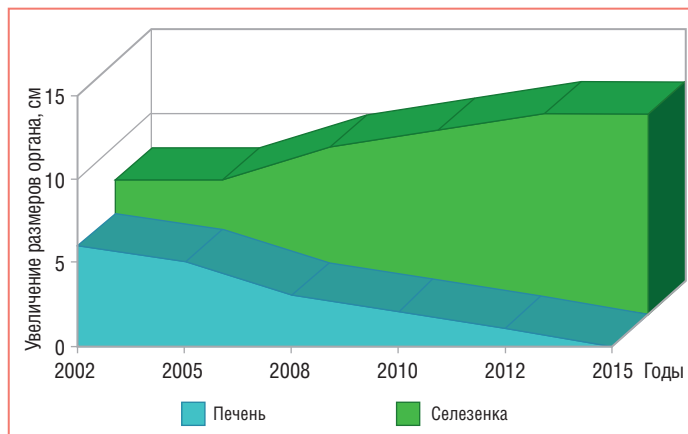
ющим поражением и развитием признаков печеночной недостаточности вследствие цирроза.

В возрасте 13 лет пациентка госпитализирована с ухудшением состояния, тромбоцитопенией, лейкопенией, анемией, гепатоспленомегалией, признаками портальной гипертензии. Печеночная недостаточность по шкале Чайлд — Пью оценивалась в 11 баллов из 15 возможных, что соответствует циррозу печени класса С (декомпенсированный). В результате развития цирроза состояние пациентки осложнилось варикозным расширением вен пищевода 3 ст. и вен желудка. Вновь была рекомендована трансплантация печени. По данным МРТ состояние печени ухудшилось: наличие цирроза и множественных регенераторных узлов в паренхиме, умеренно выраженное расширение единичных внутривнутрипеченочных протоков и портальная гипертензия. Сохранение спленомегалии. Свободная жидкость в подпеченочном и подселезеночном пространстве. Вторичные изменения паренхимы поджелудочной железы.

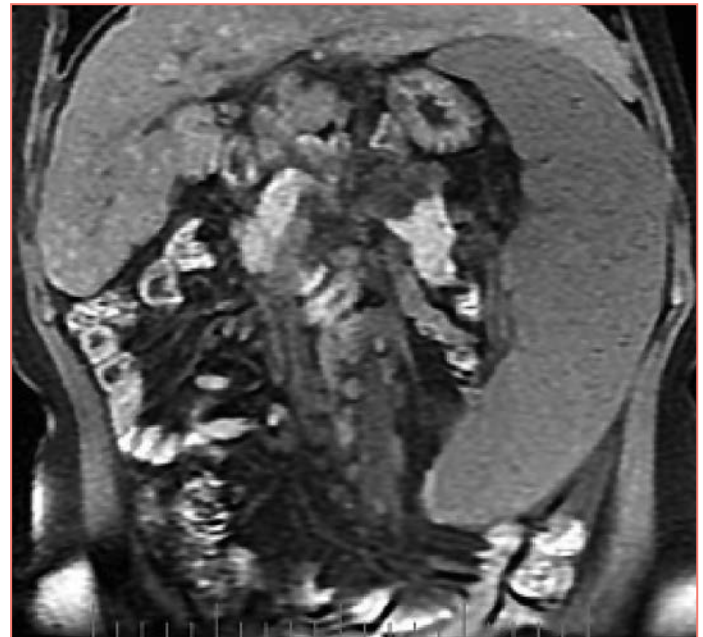
В 2015 г. в возрасте 16 лет пациентка госпитализирована в отделение медицинской генетики с жалобами на избыточный вес, утомляемость и отсутствие менструаций.

При осмотре: гипертрихоз, сосудистые звездочки на щеках, в области носогубной складки слева, в подключичной области и на спине, пигментные невусы на конечностях, спине и животе, экхимоз на правой голени. Отмечено усиление венозной сети на брюшной стенке в подвздошных областях, в эпигастральной области. Пальпаторно отмечались уменьшение размеров печени (у реберной дуги) и сохранение спленомегалии (+12 см). Оценка цирроза печени по шкале Чайлд — Пью соответствовала 5 баллам. В связи с сохраняющейся тромбоцитопенией, несмотря на трансфузии плазмы и тромбоцитарной массы, проведение биопсии печени отменено ввиду высокого риска осложнений.

В возрасте 17 лет пациентка была вновь госпитализирована в стационар, где по данным УЗИ выявлено уменьшение размеров печени (93×121 мм) при значительном нарастании размеров селезенки (260×90 мм) (рис. 2). Печеночная паренхима была неоднородной, с повышенной эхогенностью, выраженным перипортальным фиброзом, признаками перипортальной гипертензии и цирроза. Результаты фиброэластографии подтвердили цирроз (стадия F4 по шкале METAVIR). На МРТ было выявлено присутствие свободной жидкости в подпеченочном и подселезеночном пространствах. Исследование селезенки также показало неоднородность ее паренхимы с повышенной эхогенностью, расширенными сосудами и соединитель-



**Рис. 2.** Динамика размеров печени и селезенки у пациентки с ДЛКЛ (относительно нормальных значений)



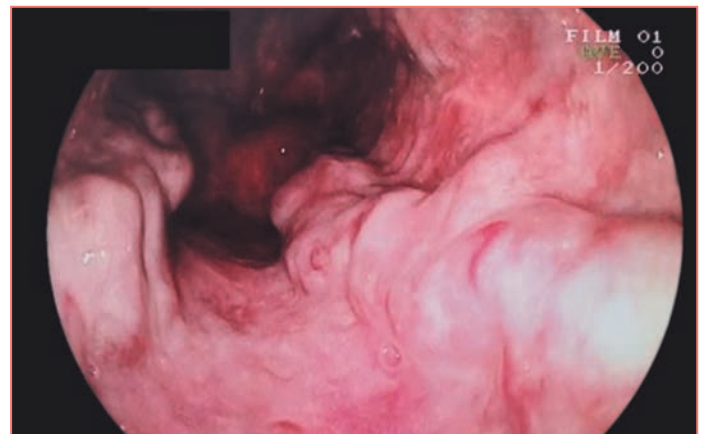
**Рис. 3.** Гепатоспленомегалия по данным МРТ у пациентки с ДЛКЛ

нотканными перемычками (рис. 3). При ЭГДС выявлено варикозное расширение вен пищевода 3 ст. с потенциальной угрозой кровотечения (рис. 4). Данное фото получено в отделении эндоскопии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Также наметилась тенденция к снижению уровня трансаминаз и общего холестерина (рис. 1) (в связи с печеночной недостаточностью), повышению уровня билирубина до 43,8 мкмоль/л (возрастная норма — до 20,5 мкмоль/л).

В 2016 г. при повторном определении активности ЛКЛ вновь отмечалась резко сниженная активность фермента — до 0,01 нМ/ч/пявно при норме 0,30–3,00 нМ/ч/пявно. Анализ гена LIPA методом прямого секвенирования не показал патогенных мутаций. Отсутствие мутаций не позволяло однозначно исключить заболевание, поскольку мутации могут представлять редкие варианты изменения последовательности, которые не выявляются рутинным методом анализа гена.

С учетом прогрессирующего характера течения заболевания ДЛКЛ и неэффективности симптоматической терапии, в результате которой развился цирроз печени с печеночной недостаточностью, выраженной портальной гипертензией,



**Рис. 4.** Варикозное расширение вен пищевода 3 ст. у пациентки с ДЛКЛ



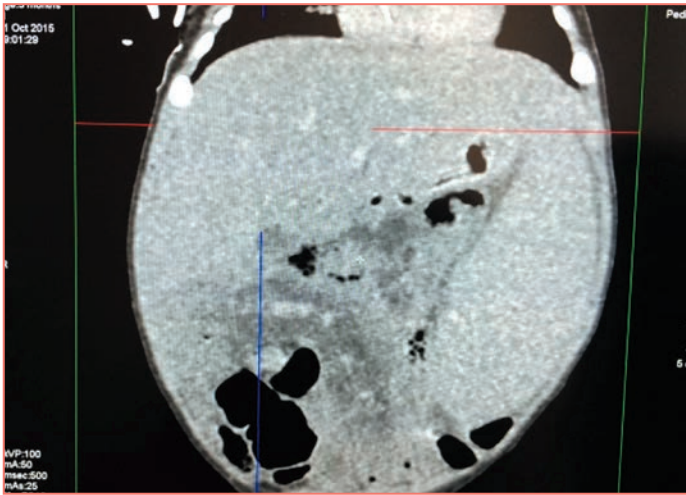


Рис. 5. Гепатоспленомегалия у пациента с ДЛКЛ в возрасте 2,5 мес. по данным УЗИ

варикозным расширением вен пищевода, синдромом гиперспленизма и высоким риском геморрагических и инфекционных осложнений, пациентке по жизненным показаниям рекомендована заместительная ферментная терапия ДЛКЛ.

В 2016 г. (в возрасте 18 лет) по жизненным показаниям пациентке была назначена заместительная ферментная терапия незарегистрированным на тот момент в Российской Федерации препаратом себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. в виде внутривенных инфузий.

В результате проведенной терапии отмечались улучшение состояния, нормализация уровня трансаминаз и общего холестерина, повышение уровня гемоглобина до 107 г/л, тромбоцитов — до 103 тыс./л, уменьшение выраженности варикозного расширения вен пищевода до 2 ст. О нормализации печеночной функции косвенно свидетельствуют восстановление гормональных процессов и нормализация менструальной функции (устранение первичной аменореи).

#### Клиническое наблюдение № 2: инфантильная форма ДЛКЛ (болезнь Вольмана)

Пациент 2015 г. р. впервые попал под наблюдение участкового педиатра в возрасте 2 мес. и 11 дней с симптомами лихорадки до 37,8 °С. Наследственный анамнез не отягощен, ребенок от второй беременности, осложненной токсемией и кольпитом, роды методом кесарева

сечения в срок 36 нед. Состояние после рождения было удовлетворительным, 8/8 по шкале Апгар. По результатам осмотра был установлен диагноз: орофарингеальный кандидоз, назначена местная терапия. Спустя 7 дней состояния без улучшения, при повторном осмотре педиатром установлен диагноз: острый фарингит, ЖДА, церебральная ишемия. Направлен на госпитализацию.

При поступлении ребенок в тяжелом состоянии, с выраженными симптомами интоксикации. При осмотре на момент госпитализации состояние тяжелое, ребенок беспокойный. Телосложение правильное, кожные покровы бледные, «мраморность» кожных покровов, выраженная сосудистая сеть головы, периоральный цианоз. Зев гиперемирован. Живот увеличен в размерах, пальпаторно увеличение печени до 5 см, селезенки — до 8 см. Мышечный тонус снижен.

Для установления диагноза пациенту было проведено всестороннее исследование: на вирусную и бактериальную инфекцию, маркеры онкогематологических заболеваний, а также исследования биоптата костного мозга, компьютерная томография (КТ), рентгенография органов грудной полости, эхокардиография, фиброгастроуденоскопия, многократно проводилось УЗИ.

Данных за вирусную этиологию, онкогематологические заболевания не обнаружено. Посев крови на стерильность выявил рост *Staphylococcus piscifermentans* и *Streptococcus spp.*

Рентгенография органов грудной клетки — без особенностей.

В биопсии костного мозга были определены сужение тромбоцитарного ростка, расширение лимфоцитарного ростка, задержка созревания лейкоцитов на уровне миелоцитов и метамиелоцитов. В препарате содержались митотические клетки, разрушенные клетки, скопления макрофагов.

Пациент проконсультирован генетиком, рекомендовано исключить наследственные метаболические заболевания.

По данным УЗИ органов брюшной полости в течение всего периода госпитализации определялась гепатоспленомегалия (рис. 5). В октябре 2015 г. (спустя 16 дней после госпитализации) при проведении УЗИ обратили на себя внимание кальцинаты надпочечников: надпочечники увеличены, контуры неровные, неоднородно уплотнены (кальцификация), слои не дифференцируются. Данные КТ подтвердили наличие кальцификатов в надпочечниках. (рис. 6).

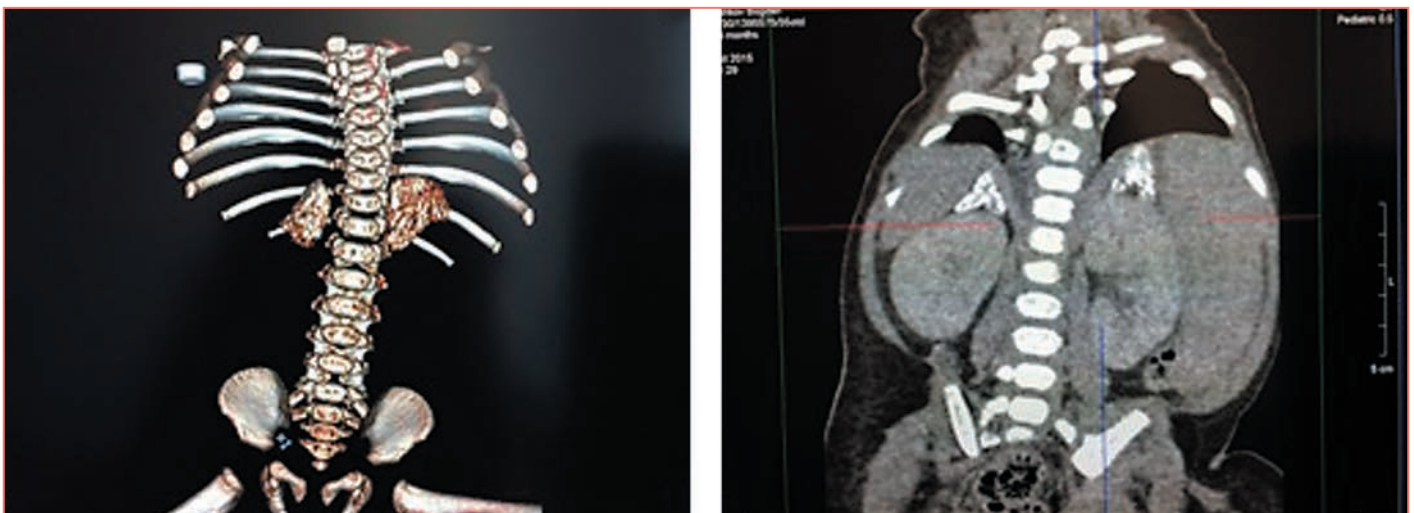
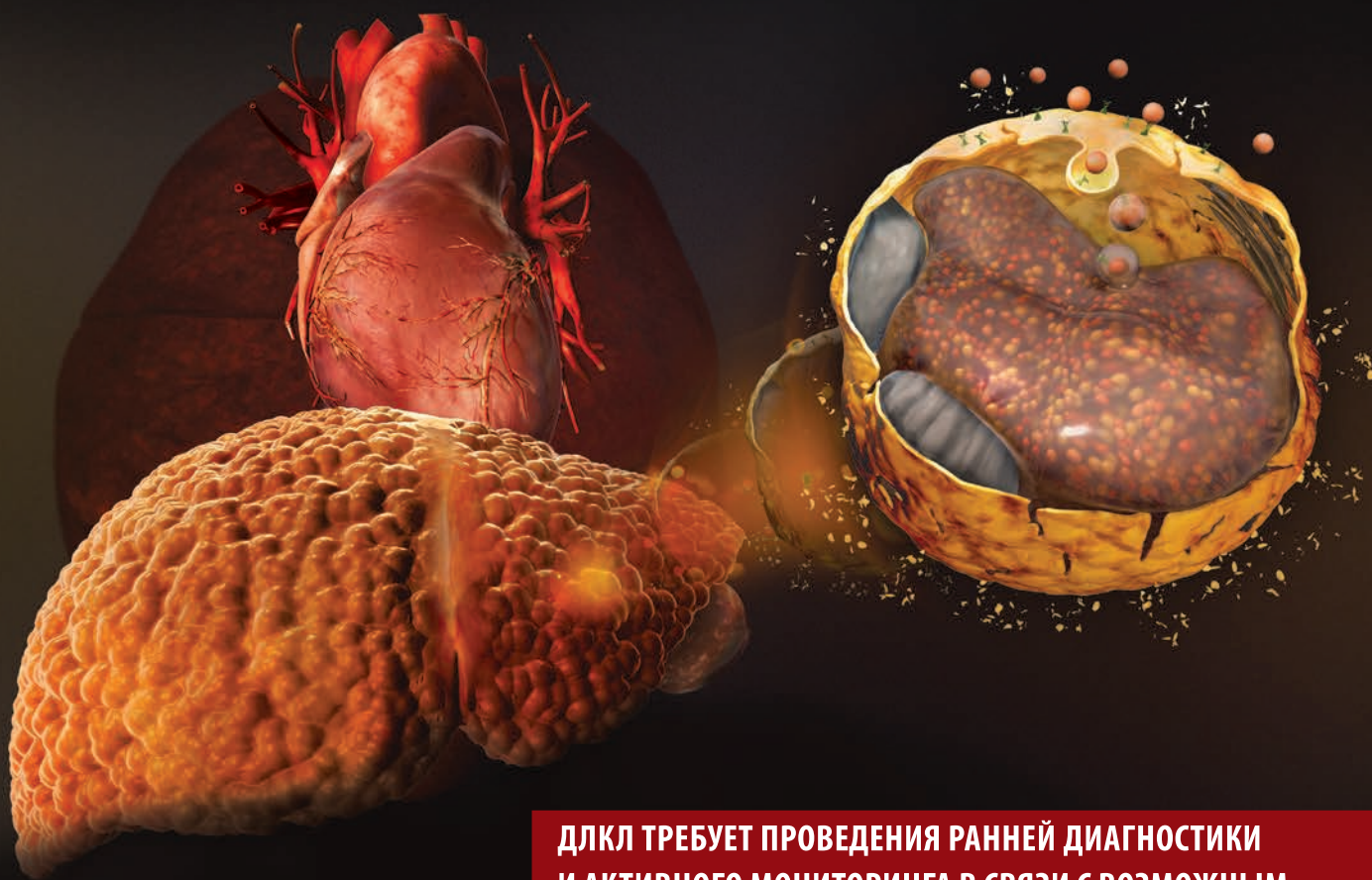


Рис. 6. Кальцификаты в надпочечниках у пациента с ДЛКЛ по данным КТ



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

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



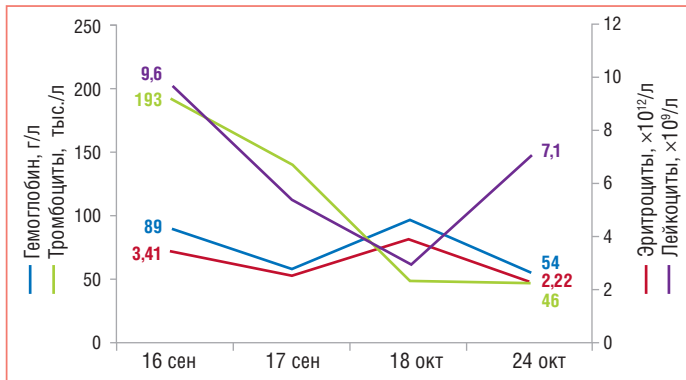
**ДЛКЛ ТРЕБУЕТ ПРОВЕДЕНИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ  
И АКТИВНОГО МОНИТОРИНГА В СВЯЗИ С ВОЗМОЖНЫМ  
РАЗВИТИЕМ ГУБИТЕЛЬНЫХ И НЕПРЕДСКАЗУЕМЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ<sup>2</sup>**

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

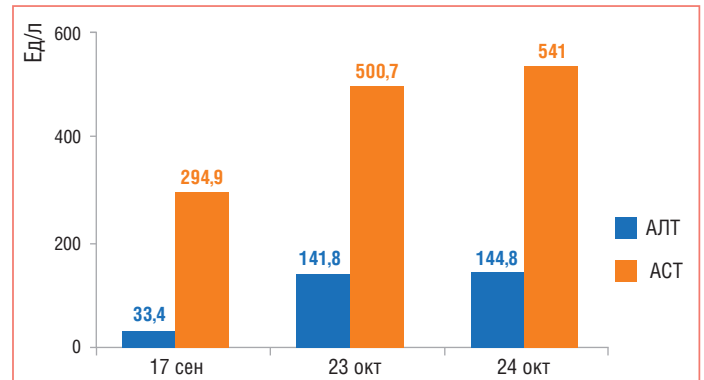
RU/KAN-L/18/0016 1.07.2018

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

**ALEXION®**



**Рис. 7.** Динамика гематологических показателей у пациента с инфантильной формой ДЛКЛ



**Рис. 8.** Динамика АЛТ и АСТ у пациента с инфантильной формой ДЛКЛ

В связи с появлением данного симптома в совокупности с гепатоспленомегалией, драматическим ростом уровня трансаминаз возникло подозрение на болезнь Вольмана. Кровь направлена на анализ активности ЛКЛ.

Несмотря на проводимую терапию (гемотрансфузии, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, гормональная терапия, симптоматическая терапия), состояние пациента критически ухудшалось: прогрессировала гипохромная анемия вплоть до потребности в трансфузиях, развилась тромбоцитопения до  $46 \times 10^9/л$ , наблюдалась тенденция к углублению лейкопении (рис. 7).

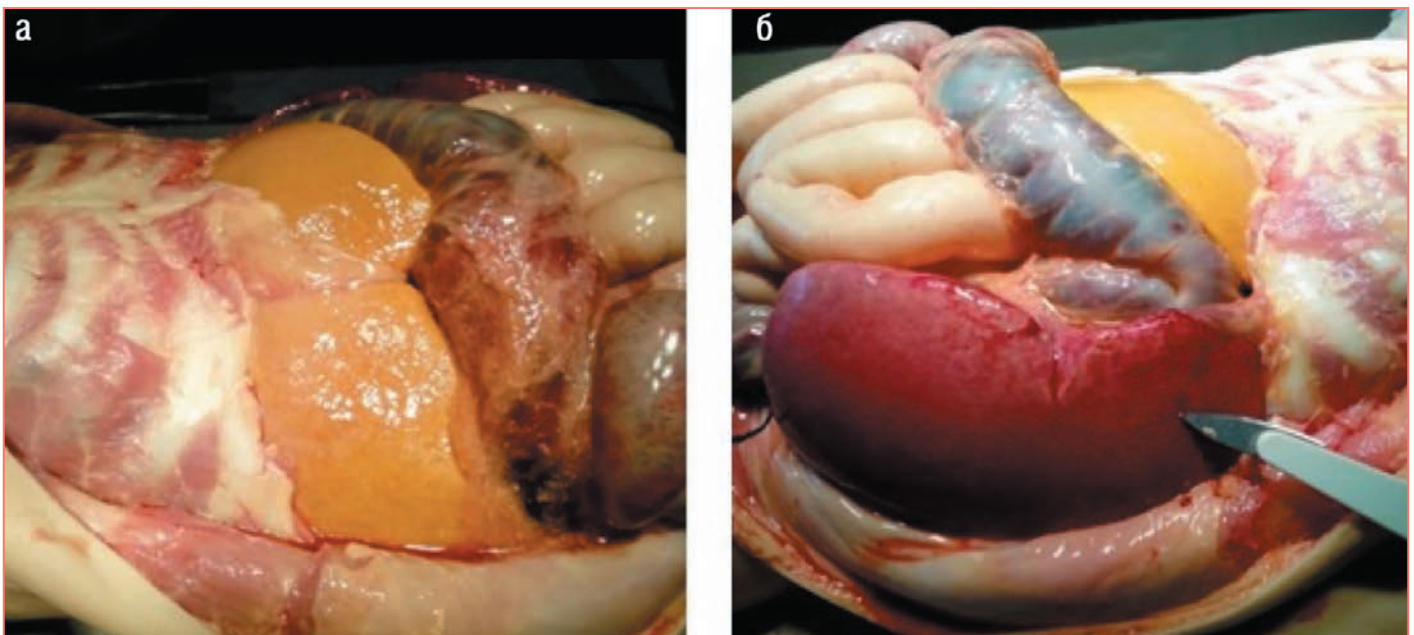
Также отмечалось нарастание синдрома цитолиза, что сигнализировало о прогрессии повреждения печени (рис. 8). Снижение содержания белка до 38,9 г/л также свидетельствовало о поражении печени и снижении ее белково-синтезирующей функции.

Состояние ребенка ухудшалось за счет нарастания полиорганной недостаточности: прогрессирующей анемии, печеночной недостаточности, ДВС-синдрома, проявившегося в виде желудочно-кишечных кровотечений и кровоточивости мест инъекций, скрытой крови в анализе кала. Желтушность кожных покровов и слизистых усиливалась.

В возрасте 3 мес. 24 дней у пациента была зафиксирована остановка кровообращения. Пациент скончался после проведения безрезультатных реанимационных мероприятий. Посмертный заключительный диагноз: наследственное генетическое заболевание обмена веществ (болезнь Гоше, болезнь Вольмана?). Причиной летального исхода стали: полиорганная недостаточность, анемия, тромбоцитопения, печеночная недостаточность, портальная гипертензия, ДВС-синдром, кровотечения желудочно-кишечного тракта, дыхательная недостаточность.

На секции обнаружено выраженное увеличение печени, ярко-желтого цвета, ткань печени инфильтрирована жиром, гепатоциты крупные, заполненные жиром. Селезенка увеличена, темно-красного цвета, с очагами некроза и гематом, фолликулы неразличимы, инфильтрирована макрофагами, заполненными жиром (рис. 9).

При проведении генетического исследования выявлены описанные ранее мутации в гене LIPA в компаунд-гетерозиготном состоянии SM993350: с.348G>A (p.W116\*); SM960945: с.796G>T (p.G266\*). Обе мутации относятся к тяжелым и приводят к формированию стоп-кодона. По результатам генетического исследования подтвержден диагноз: ДЛКЛ, инфантильная форма.



**Рис. 9.** Результаты вскрытия пациента с инфантильной формой ДЛКЛ: а – печень ярко-желтого цвета, интенсивно инфильтрирована жиром; б – селезенка ярко-красного цвета с очагами некроза и кровоизлияний

**Таблица 1.** Диагностические критерии\*, позволяющие своевременно заподозрить ДЛКЛ

	Формы ДЛКЛ	
	Инfantильная форма (болезнь Вольмана) (младенцы до года)	Болезнь накопления эфиров холестерина (дети старше года и взрослые)
Основные	<p><b>Неясной этиологии:</b> Гепато/спленомегалия ↑АСТ и АЛТ Кальцификация надпочечников Задержка в развитии</p>	<p><b>Неясной этиологии:</b> Гепато/спленомегалия ↑АСТ и АЛТ ↑ЛПНП, триглицериды, ↓ЛПВП Признаки стеатоза/цирроза/фиброза по данным УЗИ или КТ</p>
Дополнительные	<p>Мальабсорбция Гиперспленизм Печеночная недостаточность</p>	<p>Микровезикулярный стеатоз (биопсия) Атеросклероз (ранний) Семейный анамнез</p>

\* При наличии двух и более критериев следует провести простой диагностический тест – определение активности кислой липазы в сухом пятне крови.

### Обсуждение

ДЛКЛ — хроническое прогрессирующее наследственное заболевание, ассоциированное с высокой летальностью и риском развития терминального повреждения печени в результате накопления сложных эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях [17, 18]. ДЛКЛ может манифестировать на первом году жизни ребенка (инfantильная форма ДЛКЛ или болезнь Вольмана), и шанс выживаемости таких пациентов более 12 мес. составляет 0,114.

Применение традиционной терапии, включая трансплантацию печени и ТГСК, увеличивает средний возраст смерти с 3 мес. (медиана возраста смерти пациентов с инfantильной формой ДЛКЛ только с симптоматической терапией) до 8,6 мес. у пациентов после процедуры ТГСК и/или трансплантации печени [5].

ДЛКЛ, манифестирующая в более позднем возрасте, также имеет крайне неблагоприятный прогноз в связи с быстрым развитием цирроза, терминальной печеночной недостаточности и потребности в трансплантации печени: медиана времени до развития указанных осложнений у пациентов с ДЛКЛ составляет 3,7 года с момента манифестации заболевания [8].

Течение заболевания в приведенных клинических наблюдениях согласуется с литературными данными. В первом клиническом наблюдении ухудшение состояния пациентки, прогрессирование повреждения печени и развитие цирроза привели к решению о необходимости планирования трансплантации печени в возрасте 14 лет. Цирроз как результат прогрессии ДЛКЛ привел к развитию множества других осложнений: варикозного расширения вен пищевода и желудка, портальной гипертензии, нарушений гемостаза и т. д. Проведение симптоматической терапии было неэффективным. Назначение себелипазы альфа в качестве патогенетической терапии привело к нормализации обмена липидов, уровня общего холестерина, стабилизации состояния печени, улучшению общего состояния и качества жизни, включая нормализацию менструальной функции.

К сожалению, второй клинический пример инfantильной формы ДЛКЛ демонстрирует высокую опасность заболевания у детей первого года жизни: смерть пациента от осложнений ДЛКЛ наступила в течение 1 мес. и 13 дней с момента возникновения первых симптомов болезни. Верный диагноз был установлен посмертно, хотя подозрение относительно ДЛКЛ как причины тяжелого состояния ребенка возникло еще при жизни пациента на основании обнаружения кальцификации надпочечников.

Оба клинических наблюдения демонстрируют важность своевременной диагностики ДЛКЛ для предотвращения тяжелых последствий заболевания. Российскими экспертами были разработаны критерии, позволяющие своевременно заподозрить ДЛКЛ и установить верный диагноз (табл. 1).

Применение простого и высокоинформативного теста — измерение активности ЛКЛ в пятнах высушенной крови — показан пациентам всех возрастных групп с поражением печени неясной этиологии (цирроз, фиброз), повышением активности трансаминаз и позволяет проводить селективный скрининг групп высокого риска для выявления этого редкого заболевания.

### Выводы

ДЛКЛ — быстро прогрессирующее, угрожающее жизни генетическое заболевание, приводящее к быстрой смерти детей раннего возраста или к терминальному поражению органов-мишеней у детей старше 1 года и взрослых. Неблагоприятный прогноз при ДЛКЛ требует своевременной диагностики и терапии заболевания. Наличие критериев диагностики ДЛКЛ позволяет быстрее заподозрить заболевание и провести тест на определение активности ЛКЛ методом сухих пятен для подтверждения диагноза.

### Литература

- Guardamagna O., Guaraldi F. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Could Dyslipidemia Drive the Diagnosis? // *Current Pediatric Reviews*. 2017. Vol. 13. P. 1–11.
- Goldstein J.L., Dana S.E., Faust J.R. et al. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein: observations in cultured fibroblasts from a patient with CESD // *J Biol Chem*. 1975. Vol. 250 (21). P. 8487–8495.
- Zschenker O., Illies T., Ameis D. Overexpression of lysosomal acid lipase and other proteins in atherosclerosis // *J Biochem*. 2006. Vol. 140 (1). P. 23–38.
- Bowden K.L., Bilbey N.J., Bilawchuk L.M. et al. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesteryl ester storage disease // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286 (35). P. 30624–30635.
- Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants // *Genet Med*. 2016. Vol. 18 (5). P. 452–458.
- Reiner Z., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction // *Atherosclerosis* 2014. Vol. 235 (1). P. 21–30.
- Burton B.K., Balwani M., Feillet F. et al. A Phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 373 (11). P. 1010–1020.
- Burton B.K., Silliman N., Marulkar S. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency // *Curr Med Res Opin*. 2017. Vol. 33 (7). P. 1211–1214.
- Glueck C.J., Lichtenstein P., Tracy T., Speirs J. Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin // *Pediatr Res*. 1992. Vol. 32 (5). P. 559–565.
- Tadiboyina V.T., Liu D.M., Miskie B.A. et al. Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease // *Lipids Health Dis*. 2005. Vol. 28 (4). P. 26.

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



# Внебольничная пневмония у подростка с впервые выявленными бронхоэктазами

К.м.н. С.И. Барденикова<sup>1</sup>, профессор О.В. Зайцева<sup>1</sup>, С.Ю. Снитко<sup>1</sup>, к.м.н. О.Б. Довгун<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай бронхоэктатической болезни у мальчика, выявленной впервые в 13 лет при пневмонии. Тяжелое течение заболевания с выраженной дыхательной недостаточностью, подкожной эмфиземой, инфекционно-токсической кардиомиопатией, отеком легких сопровождалось рентгенологической картиной многоочагового (многодолевого, билатерального) поражения легких и не соответствовало внебольничному заражению и благополучному преморбидному фону у ребенка. Мультиспиральная компьютерная томография, проведенная при возвращении стойкой локальной симптоматики в легких после разрешения острого воспаления, выявила структурные изменения бронхиального дерева — распространенные цилиндрические бронхоэктазы. При разрешении пневмонии мальчик развернул клиническую картину бронхообструктивного синдрома в результате, вероятно, внутрибольничного суперинфицирования атипичными патогенами (микоплазмы, пневмоцисты) на фоне снижения иммунной резистентности. Отмечается, что частой причиной появления бронхообструктивного синдрома у пациентов без атопической наследственности являются атипичные инфекции, протекающие в форме обструктивного бронхита. Обсуждаются врожденный генез обнаруженных множественных бронхоэктазов, возможные причины их поздней верификации, роль тяжелого течения настоящего заболевания с последовательной сменой инфекционных агентов, алгоритмы лечения пациента с важностью активной дренажной и противоречивой антибактериальной терапии. Обсуждаются потенциальные риски обострения болезни, рациональные пути реабилитации, включая активную иммунизацию бактериальными вакцинами против пневмококков и гемофильной палочки, паллиативное хирургическое вмешательство, способные улучшить прогноз заболевания и качество жизни подростка с бронхоэктатической болезнью.

**Ключевые слова:** пневмония внебольничная, отек легких, бронхообструктивный синдром, суперинфекция, бронхоэктатическая болезнь, реабилитация, прогноз.

**Для цитирования:** Барденикова С.И., Зайцева О.В., Снитко С.Ю., Довгун О.Б. Внебольничная пневмония у подростка с впервые выявленными бронхоэктазами // PMЖ. 2018. № 5(II). С. 104–112.

## ABSTRACT

Community-acquired pneumonia in a teenager with the first revealed bronchiectasis

Bardenikova S.I.<sup>1</sup>, Zaytseva O.V.<sup>1</sup>, Snitko S.Yu.<sup>1</sup>, Dovgun O.B.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow

The article presents a clinical case of bronchiectasis diagnosed for the first time with pneumonia in a boy at the age of 13 years. The severe course of the disease with severe respiratory insufficiency, subcutaneous emphysema, infectious-toxic cardiomyopathy, pulmonary edema, was accompanied by an x-ray picture of multi-focal (multilobar, bilateral) pulmonary lesion and did not correspond to community-acquired infection and the safe premorbid background of the child. Multispiral computed tomography, performed when local symptomatology in the lungs after resolving acute inflammation returned, revealed structural changes in the bronchial tree — cylindrical bronchiectasis. With the resolution of pneumonia, the boy showed a clinical picture of bronchial obstructive syndrome, as a result, probably, of intrahospital superinfection with atypical pathogens (mycoplasmas, pneumocysts) against the background of a decrease in immune resistance. The article notes that the frequent cause of bronchial obstructive syndrome in patients without atopic heredity is atypical infections occurring in the form of obstructive bronchitis. The article discusses the following issues: congenital genesis of multiple bronchiectasis, possible causes of their late verification, the role of the severe course of the present disease with the successive change of infectious agents, algorithms for treating the patient with the importance of active drainage and anti-relapse antibacterial therapy. Issues for discussion are the potential risks of exacerbation of the disease, rational ways of rehabilitation, including active immunization with bacterial pneumococcal vaccines and hemophilic rod, palliative surgical intervention — capable of improving the prognosis of the disease and the quality of life of a teenager with bronchiectatic disease.

**Key words:** community-acquired pneumonia, pulmonary edema, broncho-obstructive syndrome, superinfection, bronchiectatic disease, rehabilitation, prognosis.

**For citation:** Bardenikova S.I., Zaytseva O.V., Snitko S.Yu., Dovgun O.B. Community-acquired pneumonia in a teenager with the first revealed bronchiectasis // RMJ. 2018. № 5(II). P. 104–112.

В декабре 2016 г., в эпидемиологический сезон подъема заболеваемости вирусными инфекциями в ДГКБ св. Владимира поступил мальчик 13 лет с диагнозом «Пневмония внебольничная».

*Состояние ребенка при поступлении тяжелое, положение в постели вынужденное, выражены симптомы интоксикации (лихорадит — 38,6 °С, вялый, бледный), грубый влажный кашель, дистанционные хрипы, одышка смешанного характера (ЧД — 36/мин) с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При осмотре в нижних отделах легких справа и слева выявлено притупление перкуторного звука, здесь же дыхание ослаблено, выслушиваются обильные влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы относительной сердечной тупости соответствовали возрастной норме, выражена тахикардия (120 уд./мин). Заболевание наступило остро (19.12.2016): поднялась температура (40 °С), появился сухой кашель. На 3-и сут болезни ребенок осмотрен участковым врачом, начат курс антибактериальной терапии (амоксциллин 375 мг 3 р./сут), проводилось противовирусное (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты 1 капс. — 60 мг 1 р./сут), симптоматическое лечение. Несмотря на выполнение рекомендации врача, на 6-е сут у ребенка сохранялась высокая лихорадка, кашель стал мучительным, навязчивым, появились одышка и боли в грудной клетке при дыхании. Бригадой скорой медицинской помощи мальчик доставлен в ДГКБ св. Владимира.*

*Ранний анамнез ребенка и наследственность не отягощены, на диспансерном учете у специалистов мальчик не состоит. В раннем детстве перенес скарлатину, ОРВИ болел 1 раз в году. С весны 2016 г. наблюдается кардиологом по поводу вегетососудистой дистонии (ваготонический тип). Мальчик растет в семье, ведущей здоровый образ жизни, активно занимается спортом.*

*При обследовании в отделении в клиническом анализе крови выявлен высокий нейтрофильный (69%) лейкоцитоз ( $14,9 \times 10^9$ ) с выраженным палочкоядерным сдвигом (20%), ускоренная СОЭ (43 мм/ч). В анализе мочи патологии не обнаружено. На рентгенограмме органов грудной клетки резко усилен легочный рисунок, корни широкие, не структурные, выявлены множественные очаговые тени в обоих легких, преимущественно в средних медиальных отделах. С учетом имеющихся данных выставлен клинический диагноз: Пневмония внебольничная, очаговая, двусторонняя, ДН 2–3 ст.; ОРВИ, течение (7-й день болезни). Назначена комбинированная антибактериальная терапия (внутривенно — цефотаксим 1 г 3 р./сут и амикацин 200 мг 2 р./сут), противовирусное и симптоматическое лечение продолжено. С целью дезинтоксикации, улучшения бронхиальной проходимости и реологии крови подключена инфузионная терапия в объеме 600 мл (аминофиллин, гепарин натрия, преднизолон) на фоне постоянной подачи увлажненного кислорода.*

*Клинико-рентгенологические особенности данной «домашней» пневмонии вызывали вопрос о ее вероятной этиологии. Известно, что внебольничные пневмонии у социализированных детей вызываются преимущественно пневмококком (*Streptococcus pneumoniae*) и имеют очаговый характер [1–6]. Пневмония у данного больного была многоочаговой (многодолевой, билатеральной), и тяжесть течения изначально не соответствовала рентгенологическим данным и преморбидному фону. Тяжесть пневмонии обычно зависит от вида возбудителя и массивности инфекции, а также от со-*

*стояния иммунитета заболевшего и своевременности начала лечения. Тяжесть «домашней» пневмонии у нашего больного могла быть связана с инфицированием особо агрессивными возбудителями (штаммы пневмококка 1, 3, 7, 8) или с их низкой чувствительностью к стартовому антибиотику (амоксциллину) [2–8]. Этиологическая принадлежность пневмонии в нашем случае может лишь обсуждаться в ходе теоретической дискуссии, т. к. микроб-возбудитель не был выделен. Клинико-рентгенологические проявления внебольничной пневмонии неспецифичны и не могут однозначно указывать на этиологию заболевания. У детей с нормальной иммунной резистентностью, без преморбидной патологии очаговые пневмонии (пневмококковые преимущественно) протекают благоприятно, не дают осложнений и хорошо поддаются лечению при своевременно начатой и правильно подобранной антибактериальной терапии. Наш пациент на момент заболевания не имел в анамнезе факторов риска (хронических и рецидивирующих заболеваний легких и ЛОР-органов, недавних курсов антибиотиков), антибактериальная терапия была начата своевременно (с 3 сут от начала ОРВИ) и подобрана адекватно (в соответствии с требованиями современных стандартов лечения в РФ и международных рекомендаций) [9–11]. Несовпадение тяжести и распространенности очагов воспаления в легких, эпидемиологии и предполагаемой (пневмококковой) этиологии пневмонии вызвало настороженность лечащих врачей [1, 3, 12]. В этой связи эмпирически расширен объем стартовой антибактериальной терапии: назначена комбинация антибиотиков, действующих на грамположительную и грамотрицательную флору.*

*Однако проводимая в отделении комплексная терапия не дала ожидаемого эффекта: на 8-е сут болезни у ребенка сохранялась высокая температура тела (40 °С), беспокоил навязчивый кашель, появилось головокружение, выросла тахикардия, отмечалась бледность кожных покровов (как результат централизации кровообращения), сохранялась боль в груди (связанная с нехваткой кислорода для питания сердечной и межреберных мышц). Ребенок спал и бодрствовал только сидя (что облегчало участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания), цианоз губ и одышка (ЧД 35–37/мин) наблюдались в покое (особенно в положении лежа), после незначительных усилий дыхание восстанавливалось с трудом. Увеличилась гипоксемия ( $pO_2$  — 89%), кислородозависимость, появилась пенная розовая мокрота. С клиникой отека легких ребенок переведен в ОРИТ.*

*Известно, что тяжесть дыхательной недостаточности при пневмонии зависит от объема паренхимы легкого, вовлеченного в воспаление и выключенного из процесса газообмена. При отеке легких нарушения газообмена усугубляются пропотеванием жидкой части крови из легочных капилляров в интерстициальное пространство и далее в воздухосодержащие дыхательные пути. Патогенетические механизмы отека легких при тяжелой пневмонии многообразны, действуют комплексно и одновременно. Так, в результате инфекционно-токсического и гипоксического поражения в патологический процесс вовлекается миокард, что приводит к повышению гидростатического давления в микрососудах малого круга кровообращения (кардиогенный отек легких); при этом у больного часто регистрируется повышение артериального давления (АД). Существенную роль в патогенезе отека легких играет нарушение белкового состава крови (гипопротеинемия), что сопровождается снижением онко-*

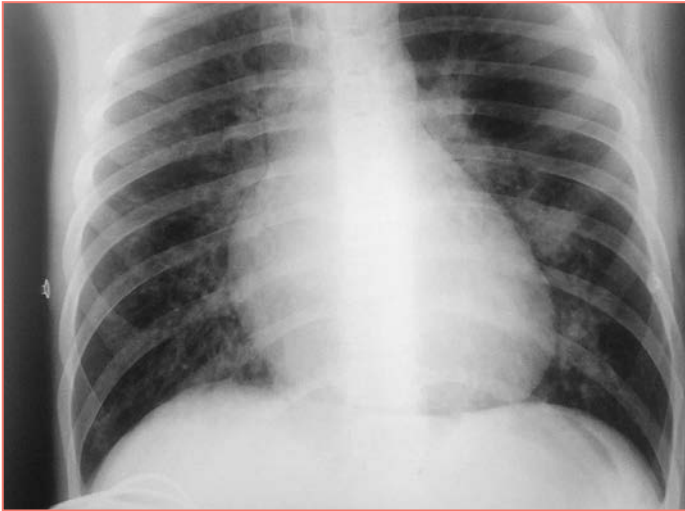


Рис. 1. Рентгенограмма легких от 27.12.2016

тического давления в капиллярном русле и выходом жидкости из сосуда во внеклеточное (интерстициальное) пространство. Наконец, при тяжелой пневмонии эндотоксины патогенных бактерий непосредственно действуют на альвеоларно-капиллярную мембрану, повышая ее проницаемость и способствуя выходу жидкости во внесосудистое пространство (некардиогенный отек легких). В дифференциальной диагностике ведущих причин отека легких лабораторные данные малоинформативны, показательны резкие сдвиги в газовом составе артериальной крови (ГАК) и кислотно-щелочном состоянии (КОС) (метаболический ацидоз и гипоксемия). Кардиогенная природа отека легких подтверждается данными ЭКГ (тахикардия, аритмии, изменение конечной части комплекса QT в виде снижения сегмента ST и повышения амплитуды зубца P с его деформацией) как проявление ишемии миокарда и острой перегрузки предсердий, ЭХО-КГ (снижение фракции выброса сердца, утолщение стенок сердечных камер, патология клапанов, отек папиллярных мышц и др.), рентгенографией грудной клетки (увеличение размеров сердца и его полостей, визуальные симптомы интерстициального отека легких с симметричным усилением легочного рисунка за счет отечной инфильтрации периваскулярной и перибронхиальной межлунговой ткани, особенно выраженного в прикорневых и базальных отделах, линии Керли, уплотнения по ходу междолевой щели) [13, 14].

Обследование в ОРИТ выявило респираторный ацидоз вследствие альвеолярной гиповентиляции ( $pH$  — 7,34,  $SB$  — 23 ммоль/л,  $BE$  — 2,9 ммоль/л,  $pO_2$  — 59 мм рт. ст.,  $pCO_2$  — 50 мм рт. ст.). В клиническом анализе крови воспалительные изменения сохранялись: увеличилось лейкоцитоз ( $19,3 \times 10^9$ ) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (81%), снизилась СОЭ (22 мм/ч). Как свидетельство метаболических нарушений обнаружены отклонения в биохимическом анализе крови: низкий уровень альбуминов — 24,4% (возрастная норма — 38–54%) при нормальном содержании общего белка 64,9 г/л (норма — 56–77 г/л), активность ферментов не изменилась: щелочная фосфатаза — 131,3 МЕ/л (норма — 155–500 МЕ/л) и лактатдегидрогеназа — 273 Ед/л (норма — 115–300 Ед/л), констатированы повышение показателя индикатора неспецифического воспаления — С-реактивного белка (СРБ) — 68,5 мг/л (норма — менее 5 мг/л), небольшое снижение содержания регулятора жидкости между вне- и внутриклеточным пространством — натрия —

133,8 ммоль/л (норма — 136–145 ммоль/л) (возможно, ввиду повышенной продукции антидиуретического гормона в остром периоде пневмонии). В анализе мочи патологических изменений не выявлено. На рентгенограмме легких (рис. 1) очаги инфильтрации уменьшились, но обнаружены признаки подкожной эмфиземы (воздух в мягких тканях верхних отделов грудной клетки с обеих сторон); выявлено увеличение тени средостения в обе стороны за счет расширения сердца. На ЭКГ зарегистрированы синусовая брадикардия (50–68 уд./мин), синдром ранней реполяризации желудочков. На ЭХО-КГ обнаружены признаки дилатации левого желудочка, отек папиллярных мышц, нарушение гемодинамики по гиперкинетическому типу. Общая кардиологическая картина у ребенка с отеком легких на фоне течения пневмонии расценена кардиологом как инфекционно-токсическая кардиомиопатия, НК 0 степени. Следует отметить, что в период пребывания в ОРИТ у мальчика зафиксированы подъемы АД (максимально до 185/95 мм рт. ст.), в этой связи ребенку проведено суточное мониторирование АД, и верифицирована артериальная гипертензия 1 степени. В соответствии с диагнозом в лечении увеличена парентеральная доза глюкокортикостероидов (преднизолон 180 мг/сут), добавлена гипотензивная терапия (эналаприл 0,1 мг утром) [1, 2, 5, 9, 13].

В ОРИТ был проведен посев мокроты, обнаружен рост колоний *Staphylococcus aureus* в титре  $10^3$  КОЕ/мл (норма —  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл).

Обнаружение в посеве мокроты *S. aureus* (хотя и в низком титре обсемененности биологического материала) вызвало настороженность и одновременно сомнение в его этиологической значимости для данной пневмонии. Необходимо отметить, что бактериологическое исследование проводилось в ОРИТ на фоне массивной антибактериальной терапии и было значительно отсрочено от начала заболевания (9-е сут болезни). Рентгенологическая картина также не соответствовала характеру стафилококковых поражений легких, для которых типичны крупные «сливные» очаги инфильтрации, склонные к деструкции. Таким образом, несмотря на то, что *S. aureus* относится к возбудителям высокого уровня приоритетности в отношении госпитальных пневмоний (вместе с другими пневмотропными патогенами: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и внебольничных пневмоний в се-

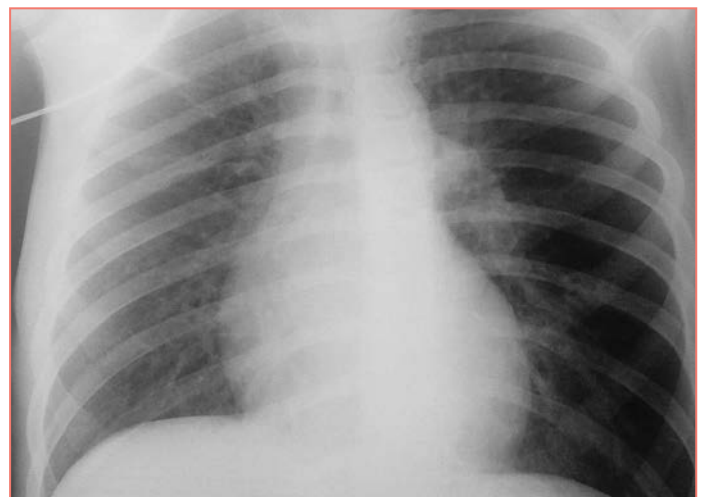


Рис. 2. Рентгенограмма легких от 31.12.2016



зон подъема заболеваемости гриппом, высев его в таком титре из мокроты пациента в ОРИТ в данный момент течения (внебольничного) заболевания был не актуален, а скорее имел значение контаминантной флоры и в итоге не повлиял на концепцию антибактериальной терапии [1–4, 12].

В ОРИТ мальчик находился 4 сут. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось, купировались явления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На рентгенограмме легких от 31.12.2016 (рис. 2): инфильтрация легочной ткани уменьшилась; подкожная эмфизема в области мягких тканей шеи прослеживалась только слева; сохранялось умеренное расширение тени сердца, преимущественно вправо.

Дальнейшее лечение мальчика продолжено в пульмонологическом отделении. Комплексная терапия дала положительный эффект: нормализовалась температура, постепенно исчезли симптомы интоксикации и влажные хрипы в нижних отделах легких, отмечался редкий продуктивный кашель. По данным контрольной рентгенографии органов грудной клетки от 09.01.2017 (рис. 3) воспалительные изменения в легких с обеих сторон разрешились. На ЭХО-КГ, выполненной в динамике, патологических отклонений не выявлено. Мальчик проконсультирован офтальмологом: сосуды глазного дна не изменены. В анализах крови (клиническом и биохимическом) и мочи патологических изменений не обнаружено. Таким образом, к 20-му дню болезни воспаление в легких и сердечные изменения полностью купировались, ребенок готовился к выписке. Клинический диагноз, сформулированный к выписке: Пневмония внебольничная, очаговая, двусторонняя, тяжелая, ДН 2–3 ст., острое течение. Отек легких. Подкожная эмфизема. Инфекционно-токсическая кардиомиопатия, НК 0 ст. Артериальная гипертензия 1 ст.

Однако на 21-й день болезни без видимых катаральных явлений и лихорадки у ребенка впервые появилась клиническая картина бронхообструктивного синдрома: рассеянные сухие свистящие и немногочисленные влажные (среднепузырчатые) хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон. Самочувствие мальчика не страдало, но беспокоили навязчивый малопроодуктивный кашель и периодическая смешанная одышка при физической нагрузке,  $pO_2$  – 89%. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) от 10.01.2017 (рис. 4) выявило генерализованную обструкцию бронхов 1 степени.

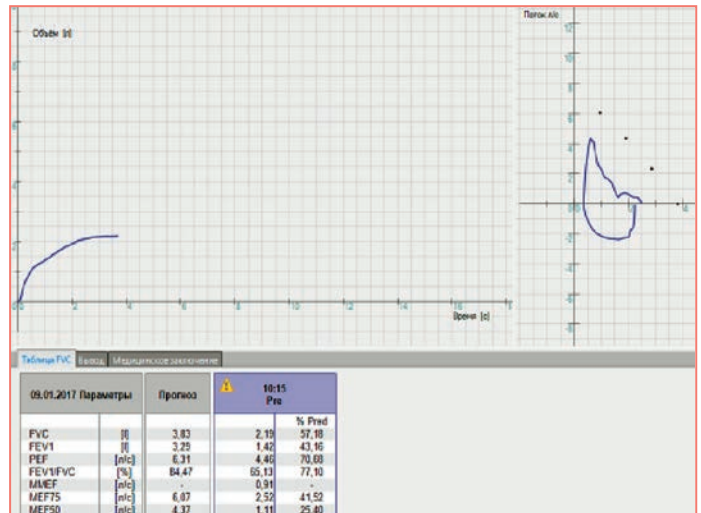


Рис. 4. Показатели ФВД от 10.01.2017

Известно, что в процессе разрешения пневмонии (бронхопневмонии) у ряда детей выявляются нарушения вентилизации по обструктивному типу, которые благополучно исчезают через 1–2 мес. на противоастматической терапии [1–3, 12]. Следует отметить, что частой причиной появления бронхообструктивного синдрома у пациентов без атопической наследственности являются атипичные инфекции, протекающие в форме обструктивного бронхита [2, 3, 15]. К атипичным патогенам относят облигатные внутриклеточные грамотрицательные микроорганизмы: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Имеет значение и *Pneumocystis carinii* — классический оппортунистический внеклеточный патоген со строгим тропизмом к легочной ткани, вызывающий заболевания у людей, имеющих иммунодефицитный статус (так называемый «маркер» сниженного иммунитета) [1–3, 12, 15, 16]. Этот возбудитель, недавно переименованный в *Pneumocystis jirovecii*, относится к почкующимся дрожжеподобным грибам-бластомицетам (однако современный молекулярно-биологический и молекулярно-генетический анализ не может окончательно определить их видовую принадлежность). С учетом длительности пребывания нашего больного в госпитальных условиях (ввиду тяжести основного заболевания) с последовательной сменой отделений (терапевтическое, реанимационное, пульмонологическое) велика эпидемиологическая вероятность как реинфицирования, так и суперинфицирования пациента вне- или внутрибольничными микроорганизмами, которые ранее у него не определялись [17]. Контаминации госпитальными инфектами способствуют внешняя среда, инвазивные процедуры, носительство бактерий персоналом, а также воздействие на иммунную систему активной медикаментозной терапии (healthcare-associated инфекции).

Для уточнения этиологии бронхообструктивного синдрома проведено серологическое тестирование: взят анализ крови на антитела к атипичным патогенам. Обнаружены: диагностические титры антител к *Mycoplasma pneumoniae* — IgM 1:800, IgG 1:200, *Pneumocystis jirovecii* (carinii) — IgM 1:345, IgG 1:325, антител к *Chlamydia pneumoniae* не выявлено.

Следует заметить, что антитела класса IgM при респираторных микоплазмозах появляются уже в конце 1-й нед. болезни (циркулируют до 6–7 нед. и более), IgG-антитела обнаруживаются в крови на 3-й нед. заболевания и способны сохраняться длительно на низком уровне, отражая



Рис. 3. Рентгенограмма легких от 09.01.2016

следовую реакцию после перенесенной инфекции. По литературным данным, заболеваемость респираторным микоплазмозом регистрируется (особенно в осенне-зимний период) у 9,8% детей 1-го года жизни и растет до 61,6% у детей школьного возраста, кроме того, во время эпидемиологических подъемов в популяции высока распространенность иннаппарантных инфекций, встречается носительство *M. pneumoniae* [15, 16, 18]. Продукция антител у больных пневмоцистозом аналогично наблюдается в те же сроки, причем как системная (IgM, IgG, IgA), так и местная. Однако формирующийся иммунитет нестойкий, типоспецифичный, поэтому возможны рецидивы инфекции при повторном заражении возбудителем с другим генотипом. Таким образом, антителогенез при первичном инфицировании при пневмоцистозе не обладает протективным действием [18, 19]. Роль *Pneumocystis jirovecii* (условно-патогенного микроорганизма с воздушно-капельным механизмом заражения) в патологическом легочном процессе у нашего пациента неочевидна и может быть предметом дискуссии. Инфицирование могло быть острым (внутрибольничным), т. к. у пациента обнаружены IgM-антитела, или, возможно, произошла активация латентной пневмоцистной инфекции в условиях снижения иммунной резистентности (клеточного и гуморального иммунитета) на фоне тяжелой пневмонии (вторичная иммунологическая недостаточность). Нельзя исключать возможность иммуносупрессивного эффекта системных кортикостероидов, которые в значительных дозах вводились пациенту парентерально в начале заболевания ввиду тяжести его состояния, что могло вызвать подавление фагоцитарной и цитолитической активности альвеолярных макрофагов, призванных «убивать» пневмоцисты. В специальной литературе имеются данные о том, что 10–75% здорового населения являются носителями пневмоцист [1, 2, 19], 70% детей к 4 годам уже инфицированы *Pneumocystis jirovecii*, а 56% пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких имеют высокую инфицированность пневмоцистозом [19]. Высказывается мнение, что после заражения *Pneumocystis jirovecii* взаимоотношения возбудителя (обладающего крайне низкой вирулентностью) и иммунной системы могут длительно оставаться на субклиническом уровне. Однако компрометация иммунной системы стимулирует быстрый рост численности пневмоцист, в результате чего происходит клиническая манифестация заболевания, тяжесть которой в значительной степени определяется наличием альвеолокапиллярного блока. Практический интерес представляет обнаруженный в процессе клинических исследований факт, доказывающий тесную (структурную) связь и ко-патогенность *Pneumocystis jirovecii* с бактериями и коронавирусами [19]. Кроме того, исследованиями показано, что у больных с острыми и хроническими неспецифическими заболеваниями легких, инфицированных *P. jirovecii* (*carinii*), наблюдается микробная колонизация дыхательных путей ассоциациями кокковой флоры с нозокомиальными штаммами микроорганизмов, устойчивыми к антибиотикам широкого спектра действия. Таким образом, учитывая клинико-anamнестические данные (отсутствие у ребенка преморбидного фона, выздоровление через 3 нед. после острого заболевания дыхательной системы, подтвержденное лабораторно-инструментальными исследованиями), мы расценили выявленную микст-инфекцию (микоплазменно-пневмоцистную), имеющую клинику обструктивного бронхита, как «свежее», внутрибольничное инфицирование.

В продолжение дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома на фоне тяжелого течения пневмонии у ребенка с длительным кашлем исключена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Рентгеноскопия пищевода и желудка с барием выявила нормальную проходимость пищевода и своевременную эвакуацию из желудка. Таким образом, клинический диагноз расширен: Пневмония внебольничная, очаговая, двусторонняя, тяжелая, ДН 2–3 ст., острое течение. Отек легких. Подкожная эмфизема. Инфекционно-токсическая кардиомиопатия, НК 0 ст. Артериальная гипертензия 1 ст. Суперинфекция внутрибольничная (микоплазменная, пневмоцистная): обструктивный бронхит, ДН 0–1 ст. В соответствии с атипичной этиологией микст-инфекции ребенку начата этиотропная терапия: в лечение введены макролиды (кларитромицин суспензия 250 мг / 5 мл 2 р./сут) и сульфаниламиды (ко-тримоксазол 480 мг 2 р./сут), по поводу бронхообструкции добавлены (через небулайзер): бронхолитик (сальбутамол 2,0 мл 3 р./сут) и глюкокортикоид (будесонид 500 мкг 2 р./сут) [2, 5, 19–23].

К 4-му дню течения бронхообструкции (25-й день болезни), несмотря на активную антибактериальную терапию и средства, восстанавливающие проходимость бронхов, у мальчика упорно сохранялись малопродуктивный кашель и одышка смешанного характера при физической нагрузке. Аускультация легких вновь обнаружила локальное ослабление дыхания, мелко- и среднепузырчатые звучные влажные хрипы справа в нижних отделах, «трескучие», с «металлическим» оттенком (описываемые в литературе, как «скрип несмазанной телеги»). Однако очередное рентгенологическое исследование органов грудной клетки (рис. 5) очаговых и инфильтративных теней в легких не выявило. Клинический анализ крови оставался «спокойным»: лейкоциты —  $6,4 \times 10^9$ , нейтрофилы сегментоядерные — 46%, палочкоядерные — 0%, эозинофилы — 5%, СОЭ — 10 мм/ч. Анализ газового состава крови выявил гипоксемию (рН — 7,35, SB — 24 ммоль/л, BE — 2,0 ммоль/л, рO<sub>2</sub> — 72 мм рт. ст., рCO<sub>2</sub> — 49 мм рт. ст.). Ввиду усиления дыхательной недостаточности при физической нагрузке дренажная терапия была ограничена ребенку массажем грудной клетки и дозированной лечебной дыхательной гимнастикой.

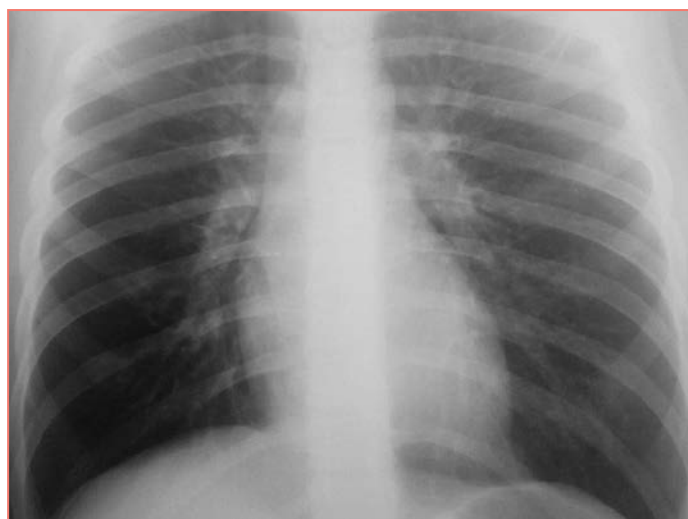
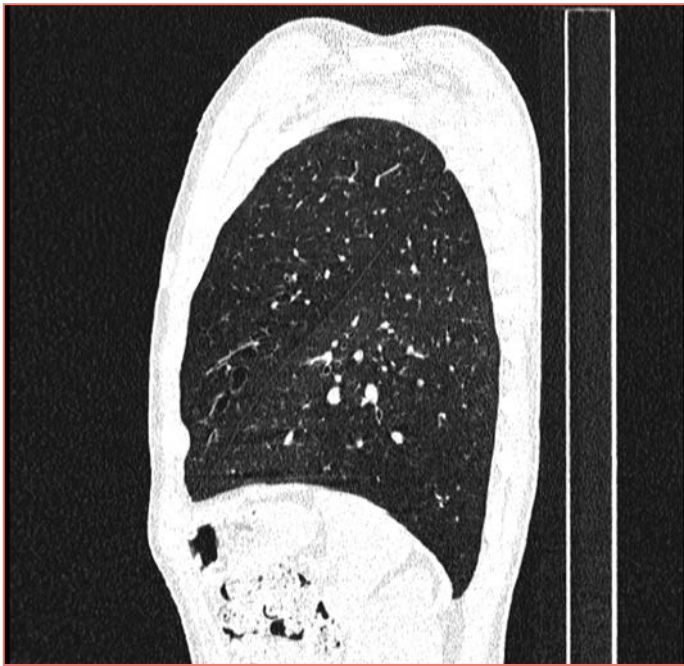


Рис. 5. Рентгенограмма легких от 24.01.2016





**Рис. 6.** МСКТ грудной полости (26.01.2017): 4–5 сегмент, левое легкое, сагиттальная плоскость

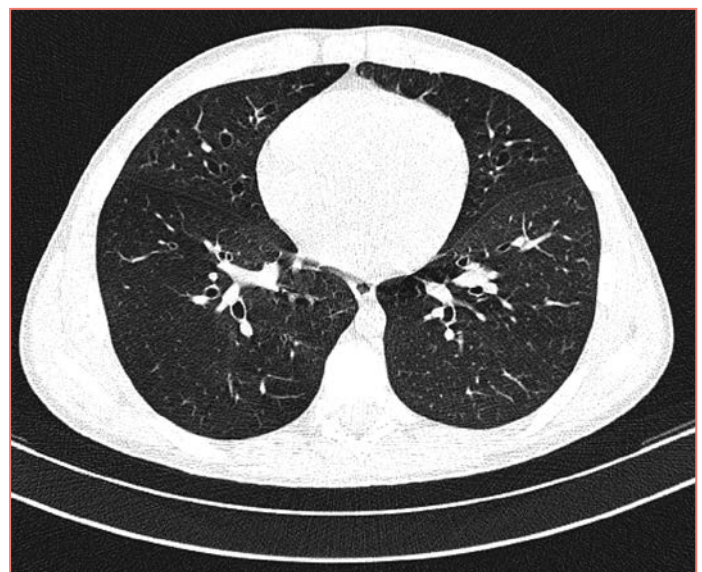


**Рис. 7.** МСКТ грудной полости (26.01.2017): нижняя доля, правое легкое, сагиттальная плоскость

*Неадекватная тяжесть течения внебольничной пневмонии на фоне рационально подобранной терапии и возвращение стойкой локальной симптоматики после разрешения легочного процесса явились показанием к проведению КТ органов грудной клетки [1, 2, 5, 24, 25]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной полости с внутривенным контрастным усилением (26.01.17) показала, что инфильтративных изменений в легких нет; бронхи прослеживаются до уровня субсегментарных, стенки бронхов неравномерно утолщены, просветы расширены с формированием множественных цилиндрических бронхоэктазов во всех отделах; структуры средостения дифференцированы правильно; выявляются множественные не увеличенные в размере лимфатические узлы средостения всех групп (рис. 6–8).*

Бронхоэктатическая болезнь — врожденное (или приобретенное) заболевание, характеризующееся хроническим нагноительным процессом в измененных (расширенных, деформированных) и функционально неполноценных бронхах; следствием воспаления являются утолщение бронхиальной стенки, бактериальная колонизация слизистой и деструкция окружающих тканей [24–32]. Бронхоэктатические поражения наиболее часто локализуются в нижних долях (чаще слева), язычковых сегментах и средней доле правого легкого; причем двусторонние бронхоэктазы встречаются в 3 раза реже, чем односторонние. Классификация бронхоэктазов многообразна: по этиологии различают врожденные или приобретенные, первичные или вторичные; по распространенности — локализованные или диффузные; по форме — цилиндрические, веретенообразные, мешотчатые, кистоподобные, смешанные; клиническое течение может быть интермиттирующим или осложненным, различают фазы обострения или ремиссии. У одного больного могут встречаться различные типы бронхоэктазов, в этой связи существенное значение имеют распространенность и локализация изменений в конкретных бронхолегочных сегментах. Поскольку подавляющее большинство бронхоэктазов формируется

в детском возрасте, считают, что повреждение бронхов возникает на фоне их врожденных структурных дефектов. Пусковым фактором для образования бронхоэктазов является воспаление дыхательных путей (с нарушением бронхиальной проходимости, длительным кашлем), которое на фоне уже имеющихся нарушений строения стенки бронха (дефект хрящевого остова) приводит к расширению (греч. *ektasis* — растягивание) и инфицированию бронхов («инфицированная бронхоэктазия») [29]. В последние годы в патогенезе бронхоэктазов уделяют внимание нарушению эластичности тканей легкого («эластическое перенапряжение») при глубоком поражении паренхимы и интерстиция, при ателектазах. Высказывается предположение о том, что при острых инфекциях (корь, коклюш, грипп) и инородных телах в бронхах бронхоэктазы у детей могут развиваться крайне быстро (в течение 1–2 сут) [27, 30, 32, 33].



**Рис. 8.** МСКТ грудной полости (26.01.2017): средняя доля, правое легкое, аксиллярная плоскость



В связи с сохраняющейся, несмотря на активную противовоспалительную и дренажную терапию, локализованной симптоматикой в нижней доле справа мальчику проведена лечебно-диагностическая трахеобронхоскопия (43-й день болезни), в ходе которой выявлен двухсторонний гнойный нижнедолевой деформирующий эндобронхит [34]. Ввиду скопления в дистальных отделах густой, вязкой мокроты выполнен лечебный лаваж бронхов. В посевах мокроты на флору с определением чувствительности к антибиотикам, взятом во время процедуры лаважа, выделен *Streptococcus viridans* в титре  $10^2$  КОЕ/мл (норма —  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл), чувствительный к ванкомицину, линезолиду, цефепиму, цефотаксиму, цiproфлоксацину, устойчивый к амикацину.

Заметим, что *Streptococcus viridans* — гетерогенная группа стрептококков, которая широко представлена (30–50%) в микрофлоре ротоглотки (так называемые «пищевые» виды). *S. viridans* относится к группе комменсантных малопатогенных бактерий. Поэтому клиническая интерпретация роли *S. viridans*, выделенного в бактериологическом посевах мокроты у нашего больного с бронхоэктазией при гнойном эндобронхите, неоднозначна. Известно, что *S. viridans* нередко обнаруживается в составе смешанной флоры при гнойных процессах, но практически не бывает колонизирующим видом бактерий при хронических заболеваниях нижних дыхательных путей. Заметим, что не исключается возможность контаминации (загрязнения) материала для биологического исследования представителем симбиотической микрофлоры (*S. viridans*), вегетирующей в ротоглотке. Однако обнаружение лишь нормальной микрофлоры отнюдь не означает отсутствия инфекции [35].

Антибактериальная терапия была продолжена ребенку цефтриаксоном (1 г 2 р./сут) внутримышечно и ко-тримоксазолом (в прежней дозе).

На 55-й день болезни в удовлетворительном состоянии мальчик был выписан домой на амбулаторное долечивание с окончательным клиническим диагнозом: Пневмония внебольничная, очаговая, двусторонняя, тяжелая, ДН 2–3 ст., острое течение (J.16). Отек легких. Подкожная эмфизема. Инфекционно-токсическая кардиомиопатия, НК 0 ст. Артериальная гипертензия 1 ст. Суперинфекция внутрибольничная (микоплазменная, пневмоцистная): обструктивный бронхит, ДН 0–1 ст. Бронхоэктатическая болезнь (bronхоэктазы множественные, диффузные, цилиндрические), фаза обострения, ДН 0–1 ст. (J.47). При выписке пациенту рекомендованы: соблюдение режима дня; полноценное, богатое белками питание; общеукрепляющие процедуры, профилактика ОРВИ (домашнее обучение).

Главной задачей консервативного лечения бронхоэктатической болезни является санация бронхиального дерева, которая достигается предотвращением развития патогенной микрофлоры в бронхах (bronхоэктазах) путем назначения антибактериальных средств (с учетом антибиотикочувствительности колонизирующей микробной флоры) и активной эвакуации гнойной мокроты [29, 30, 32, 36, 37].

В этой связи, учитывая длительный непрерывный курс предшествующей антибиотикотерапии, ребенку рекомендовано продолжить антибактериальное лечение ко-тримоксазолом (по схеме: 1 р./нед. в двойной суточной дозе) вместе с иммуномодулятором меглюмина акридонацетатом (по схеме, N 10); назначены комбинированный ингаляционный глюкокортикосте-

роидный препарат с пролонгированным бронхолитиком (салметерол + флутиказон 50/250 2 р./сут), муколитик (амброксол 2,0 мл 2 р./сут через небулайзер), а также дренажная терапия (позиционный дренаж, вибрационный массаж грудной клетки), дыхательная гимнастика. Ребенок выписан под диспансерное наблюдение районного пульмонолога, планировалось продолжить реабилитацию в местном (подмосковном) санатории в теплое время года; при стабилизации состояния через 5–6 мес. рекомендовано повторное КТ-обследование.

В течение 38 дней мальчик находился на домашнем режиме. У ребенка сохранялись ежедневный нечастый продуктивный кашель с отделением мокроты белого цвета, одышка смешанного характера в покое, усиливающаяся при физической нагрузке. Пролонгированный курс лечения ко-тримоксазолом закончен 18.03.2017 (90-й день от начала заболевания). Однако уже через 3 дня после окончания поддерживающей антибактериальной терапии (22.03.2017) у мальчика вновь появились симптомы обострения инфекционного процесса в бронхах, и с подострым на правостороннюю пневмонию в состоянии средней тяжести (температура 38 °С, головная боль, бледность, влажный кашель с мокротой зеленого цвета) ребенок повторно госпитализирован в пульмонологическое отделение ДГКБ св. Владимира. В легких над средней и нижней долей справа в зоне укорочения перкуторного тона вновь выслушивались мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, не исчезающие при откашливании. Исследование КОС выявило нарушение состояния дыхательной и метаболической функций (рН — 7,34, SB — 23 ммоль/л, BE — 2,7 ммоль/л, рO<sub>2</sub> — 65 мм рт. ст., рCO<sub>2</sub> — 52 мм рт. ст.). В клиническом анализе крови обнаружен высокий лейкоцитоз ( $17,3 \times 10^9$ ) без изменений лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ — 20 мм/ч. Определение уровня иммуноглобулинов не выявило существенных отклонений: IgA — 73,0 мг/дл (норма — 35–350 мг/дл), IgM — 121,0 мг/дл (норма — 50–300 мг/дл), содержание IgG — на нижней границе нормы — 634,0 мг/дл (норма — 650–1600 мг/дл). На рентгенограмме грудной клетки инфилтративных изменений не обнаружено, определялись широкие, неструктурные корни легких.

Очевидно, данный эпизод явился обострением воспалительного процесса в зоне инфицированных бронхоэктазов, который возобновился после прекращения лечения, несмотря на пролонгированный курс антибактериальной и активной дренажной терапии, при наличии клинической картины локализованного бронхита (без вовлечения в патологический процесс легочной паренхимы).

Мальчику назначена комплексная терапия цефтриаксоном (1 г 2 р./сут внутримышечно — 9 дней), муколитиком бромгексином (8 мг 3 р./сут), противовоспалительным средством фенспиридом (15 мл 3 р./сут).

При обследовании на ЭКГ выявлена синусовая аритмия (61–77 уд./мин) с сохранением ритма в вертикальном положении (108 уд./мин). На ЭХО-КГ признаки гипертрофии миокарда не выявлены, глобальная сократимость миокарда желудочков не снижена; обнаружены пролапс митрального клапана 1 степени (4,2 мм) без регургитации, функциональная недостаточность трикуспидального клапана, дополнительная диагональная хорда левого желудочка. При УЗИ органов брюшной полости (29.03.2017) обнаружены эхопризнаки гастрита, реактив-

ные изменения желчного пузыря, поджелудочной железы. В продолжение обследования больного с хроническим воспалительным процессом в легких выполнены проба Манту — папула 6 мм (в 2014 г. — проба отрицательная, в 2016 г. — папула 4 мм) и Диаскинтест — результат отрицательный. Заключение фтизиатра: с учетом показателей специального обследования, клиники и анамнеза данных за туберкулезный процесс в легких нет; однако в связи с нарастающим ответом пробы Манту рекомендовано провести превентивный курс лечения противотуберкулезными препаратами под наблюдением районного фтизиатра. Исследование ФВД от 24.03.2017 выявило obstructивно-рестриктивные изменения (снижение объема форсированного выдоха в первую секунду, жизненной емкости легких (ЖЕЛ)), проба с сальбутамолом не дала прироста скоростных показателей, что исключает роль бронхоспазма в обструкции бронхов.

Известно, что бронхиальная гиперреактивность при бронхоэктазии обнаруживается лишь у 40% больных, при этом положительная проба с бронхолитиком выявляется еще реже (у 20–46% пациентов), поскольку в формировании бронхиальной обструкции главную роль играют медиаторы воспаления, а структурные изменения бронхиального дерева [29, 32, 37]. Исследование ФВД у больных бронхоэктатической болезнью констатирует нарушение вентиляции, причем тяжесть дыхательных расстройств прямо пропорциональна распространенности бронхоэктатического процесса в легких. Однако спирографические показатели не коррелируют с изменениями, фиксируемыми КТ [38]. Результаты исследования ФВД у нашего больного демонстрируют наличие и обструкции, и рестрикции, в этой связи снижены как скоростные (величина форсированного выдоха, индекс Тиффно), так и объемные показатели (уменьшение ЖЕЛ, увеличение остаточного объема). Предшествующие патологические состояния, которые перенес ребенок (пневмония, отек легких, бронхообструктивный синдром), сопровождались нарушением вентиляции и гипоксией легочной паренхимы. Известно, что рецидивирующее воспаление в зоне бронхоэктазов неизбежно приводит к глубокому распространению процесса: на перибронхиальную ткань и далее на паренхиму легких, что способствует развитию пневмосклероза. Поражение легочной ткани нарушает ее растяжимость (рестрикция), увеличивается «функциональное мертвое пространство», прогрессирует неравномерность вентиляции, прерывается обмен газов — это поддерживает развитие хронической дыхательной недостаточности. Рестриктивная дыхательная недостаточность является наиболее тяжелой, в перспективе у пациентов с бронхоэктатической болезнью она продолжает нарастать, поскольку прогрессируют структурные нарушения, сложно устраняемые консервативной терапией [1, 29–32].

На фоне проводимого в отделении лечения в состоянии мальчика наметилась положительная динамика: исчезла интоксикация (нормализовалась температура, появилась двигательная активность), кашель стал редким, уменьшилось количество отделяемой (светлой) мокроты, однако после физической нагрузки (быстрая ходьба, бег) появлялась небольшая одышка смешанного характера, которая купировалась самостоятельно после отдыха. В легких справа (в средних и нижних отделах) сохранялось ослабление дыхания, выслушивались немногочисленные звучные хрипы. На 11-е сут лечения мальчик выписан

домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и пульмонолога по месту жительства. Семье даны рекомендации: продолжить прием фенспирида с целью снижения продукции воспалительного секрета (1 табл. 2 р./сут, длительно); использовать при затруднении дыхания инспиратор бромид + фенотерол (ДАИ, 1–2 вдоха, до 3–4 р./сут с интервалом 4–6 ч); для облегчения expectorации мокроты регулярно проводить лечебную дыхательную гимнастику. Рекомендовано при присоединении острой респираторной инфекции у ребенка обязательное поддержание санации бронхиального дерева антибиотикотерапией; в данном случае предпочтительнее стартовая терапия клавуланатами, однако возможно альтернативное назначение цефалоспоринов 3-го поколения, а в случаях тяжелых затянувшихся обострений — применение респираторных фторхинолонов (несмотря на возрастные ограничения). Мальчику рекомендовано контрольное обследование на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и *Pneumocystis carinii* (через 3 мес.). При стабильном состоянии ребенка в дальнейшем рассматривается вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекций (по индивидуально выбранной схеме), а также показана ежегодная предsezонная вакцинация против гриппа. Для определения дальнейшей тактики ведения пациента планируется повторное КТ-исследование органов грудной клетки с последующей консультацией торакального хирурга.

При бронхоэктатической болезни с ограниченными поражениями в легких (доля, сегмент) — так называемых «малых формах», в случаях, когда не удается добиться клинического благополучия под влиянием консервативного лечения, возможно проведение хирургического вмешательства. Допустима паллиативная резекция легкого на стороне большего поражения (что, возможно, рациональнее в нашем случае, учитывая билатеральность и «многоочаговость» поражения). Оптимальным возрастом для оперативного вмешательства считают 7–14 лет. Состояние пациентов после операции обычно значительно улучшается, прогрессирования процесса на неоперированной стороне не наблюдается, однако продолжение противорецидивного лечения обязательно [1, 2, 37, 39].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхоэктазы, впервые описанные Rene Laennec 200 лет назад, сегодня диагностируются у 12–35% пациентов с хроническими заболеваниями легких [1, 2, 24–27, 29–32, 40, 41]. Следует отметить, что распространенность бронхоэктатической болезни в мире в последние десятилетия снизилась, вероятно, в связи с уменьшением числа детских инфекций, туберкулеза, возможностями ранней диагностики осложнений респираторных заболеваний и эффективностью антибактериальной терапии [27]. Однако многие аспекты бронхоэктатической болезни до настоящего времени остаются неясными и активно изучаются. Диагностика бронхоэктазии базируется в основном на рентгенологическом обследовании. Полипроекционная рентгенография грудной клетки, выполненная в самом начале клинических проявлений болезни, к сожалению, не выявляет типичных признаков заболевания, однако у пациентов «со стажем» обострений она может обнаружить грубый пневмосклероз и уменьшение объема пораженной доли легкого. «Золотым стандартом» диагностики (анатомической характеристики бронхоэктазов, уточне-



ния распространенности и объема поражения) продолжает оставаться бронхография, причем применяется усовершенствованный селективный метод, выполняющийся с использованием волоконной оптики. Высокоинформативна современная КТ, позволяющая измерять абсолютные размеры бронхов и выявлять мелкие бронхоэктазы, не диагностируемые бронхографией; достоверным признаком бронхоэктазии считается резкое увеличение (в 2 раза и более) внутреннего диаметра периферического бронха по сравнению с диаметром предшествующей магистрали.

Обследуя нашего пациента, мы выявили бронхоэктатическую болезнь с бронхоэктазами цилиндрической формы, представленными в обоих легких: нижней и средней долях справа, язычковых сегментах и нижней доле слева. Подобная локализация бронхоэктазии является статистически весьма распространенной. Множественные бронхоэктазы в разных легочных сегментах сформировали у нашего пациента клинко-рентгенологическую картину многоочаговой пневмонии. Следует заметить, что при адекватном иммунном ответе на инфекцию в легочной ткани формируется, как правило, ограниченный воспалительный процесс, и пневмония в абсолютном большинстве случаев имеет одностороннюю локализацию. Кроме того, у иммунокомпетентных пациентов пневмония развивается лишь в тех случаях, когда вирулентность возбудителя превосходит противoinфекционную защиту хозяина, или когда иммунный ответ ослаблен ятрогенным воздействием или недавно перенесенным тяжелым заболеванием, или, наконец, при развитии болезни на фоне анатомических дефектов (в т. ч. бронхоэктазий, как у нашего больного) [3]. Известно, что закладка и дифференцировка бронхиального дерева начинаются на 5-й нед. внутриутробного развития и активно продолжают после рождения в первые годы жизни ребенка; различные патологические воздействия могут нарушить процесс его формирования [2]. Следует обращать внимание на высокую частоту ассоциации врожденной бронхоэктазии с другими сопутствующими заболеваниями [24, 27, 29–32]. Нередки случаи развития цилиндрических бронхоэктазов в постнатальном периоде как следствие постинфекционного облитерирующего бронхиолита, развивающегося после перенесенной в первые годы жизни респираторно-вирусной инфекции (респираторно-синцитиальной, парагриппозной и особенно — аденовирусной). По данным научной литературы, первые клинические симптомы бронхоэктатической болезни обычно проявляются в первые 3 года жизни ребенка, однако диагноз, как правило, верифицируется значительно позднее. В наши дни пульмонологи констатируют преобладание более легких форм болезни, протекающей со стертой клинической картиной: рецидивирующие бронхиты 3–4 раза в год с влажным кашлем с мокротой по утрам [27, 30, 32]. Несмотря на возраст нашего пациента (13 лет), мы рассматриваем выявленные бронхоэктазы как врожденную патологию, связанную с дефектным формированием стенки терминальных отделов бронхов в эмбриональном периоде. Позднее выявление заболевания у данного пациента, на наш взгляд, связано со здоровым образом жизни и редкими респираторными заболеваниями у мальчика, причем имеющими в анамнезе преимущественно форму поражения верхних отделов дыхательных путей, протекающими остро, а значит, коротко, с быстрым полным выздоровлением, без нарушения дренажной функции бронхов и провокации снижения иммунной резистентности; отметим,

что данная инфекция стала его первым (за 13 лет жизни) тяжелым заболеванием респираторного тракта. В этой связи представляет интерес высказываемое в специальной литературе мнение о том, что цилиндрические бронхоэктазы развиваются вследствие склероза бронхиальной стенки, при котором происходит равномерное расширение просвета бронха на большом протяжении. Эта форма бронхоэктазии не формирует грубого нарушения дренажной функции со скоплением гноя в бронхиальном дереве, поэтому протекает более благоприятно: состояние больных нарушается незначительно, а своевременное устранение причин может привести к регрессу заболевания [1, 2, 29–32]. С учетом сказанного провоцирующим фактором формирования бронхоэктазии у нашего пациента мог быть последовательный инфекционный микст: респираторный вирус, пневмококк, микоплазма, пневмоциста.

Дальнейшая тактика ведения нашего пациента заключается главным образом в противорецидивном лечении: борьбе с воспалением в зоне бронхоэктазов и гнойной интоксикацией. Об эффективности терапии будут свидетельствовать частота обострений заболевания и сохранность легочных функций, что косвенно регистрируется показателями ФВД. Учитывая неизбежное прогрессирование бронхоэктатической болезни ввиду повторных респираторных заболеваний в процессе жизни, а следовательно, систематическое возникновение и повторение гипоксии и гнойной интоксикации, необходимо контролировать деятельность других жизненно важных органов: сердца, печени и почек [29–32, 38].

В настоящее время пульмонологами обсуждаются рекомендации по активной иммунизации пациентов (детей, взрослых) с хроническими нагноительными заболеваниями дыхательной системы (и бронхоэктатической болезнью, в частности) вакцинами против основных бактерий, колонизирующих слизистую респираторного тракта, — пневмококков и гемофильной палочки. Данная категория больных относится к лицам групп повышенного риска развития инфекционных обострений бронхолегочной патологии, участие в которых принимает колонизирующая микробная флора. Исследованиями показана эффективная элиминация данных патогенов из мокроты при формировании защитного вакцинального иммунитета, что позволяет снизить частоту и тяжесть обострений [37, 42]. Ограниченные поражения бронхиального дерева, ранняя диагностика и своевременная терапия способствуют благоприятному прогнозу и улучшению качества жизни пациентов с бронхоэктатической болезнью. Активная противовоспалительная и дренажная терапия позволяют достичь длительной ремиссии. Обострения бронхоэктатической болезни могут возникать после ОРВИ, в сырое, холодное время года, при переохлаждении. Распространенность процесса в легких, тяжелое осложненное течение бронхоэктатической болезни с прогрессирующей симптоматикой (кровохарканьем), неэффективная терапия или отказ от лечения, фоновые заболевания делают прогноз неблагоприятным. При распространенных процессах у пациентов уже в детском возрасте могут развиваться симптомы легочной гипертензии (легочное сердце), что ухудшает прогноз, формирует раннюю инвалидизацию ребенка. В ряде случаев оперативное удаление локализованных бронхоэктазов может привести к выздоровлению.

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*





# IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

## «ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

### Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

### Конгресс-оператор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции ООО «КСТ Интерфорум» Москва, ул. Профсоюзная, 57 телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70 электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

В рамках Съезда пройдёт представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе Петрайкина Елена Ефимовна Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9 Административный корпус, 3 кабинет телефон: +7-903-170-23-69 электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)

16) Реклама

8–11  
09.2018

V Всероссийская конференция  
**КОНТРАВЕРСИИ**  
неонатальной медицины  
и педиатрии раннего возраста  
Сочи, гранд-отель «Жемчужина»

StatusPraesens  
Professional

### Неонатология

Что можно сделать для снижения смертности доношенных детей? • Асоциальность матери. Приёмы эффективной работы служб родовспоможения и охраны младенчества • Эксклюзивное грудное вскармливание как выгодная долгосрочная инвестиция • Интенсивная терапия и реанимация в неонатологии • Перинатальная и постнатальная психология: экскурс в глубокий анамнез • Преодоление ятрогенных препятствий на пути внедрения современных перинатальных технологий

### Педиатрия

Педиатрические нюансы осуществления инфекционного контроля • Перспективы перевода вакцинации БЦЖ в амбулаторную педиатрическую сеть • Реабилитация в неонатологии и педиатрии: новый век — новые решения • Детская гастроэнтерология и рациональные нутритивные стратегии • Редко встречаемые и орфанные заболевания — от трудного диагноза к адекватно организованной терапии

### Организационные вопросы

Перинатальная и младенческая заболеваемость и смертность в РФ: проблемы и перспективы в условиях депопуляции • «Переключки» перинатальных центров за 2018 год. Кто работает эффективнее и как им это удаётся? Докладывают представители «регионов-отличников» • Демедицинализация перинатальной и педиатрической помощи: почему так трудно? • Контраверсии юридической ответственности и правовой защиты педиатра • Стратегия противодействия полиантибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний

В рамках:

11 –й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР  
**СОЧИ – СЕНТЯБРЬ**  
«Репродуктивный потенциал России:  
версии и контраверсии»  
8–11 сентября 2018 года



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru).  
Сайты: [praesens.ru](http://praesens.ru), [neoped.ru](http://neoped.ru); группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens);  
группа в Фейсбуке: [facebook.com/stpraesens](https://facebook.com/stpraesens);  
профиль в Инстаграме: [Instagram.com/statuspraesens](https://Instagram.com/statuspraesens)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
23-25 октября 2018 года состоится

# XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

## «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общест-венности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специали-стов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологи-и, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генети-ческим заболеваниями, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечеб-ное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицин-ского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедий-ные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии "вопрос-ответ" и клинические разборы. По заверше-нию проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 20 июня 2018 года.

# 2018

Москва, 23-25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru