

ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

педиатрия №1, 2018



№

14

Биологические
и фармакологические
свойства лизоцима

6

Рекомбинантные
интерфероны в схеме
лечения острых
респираторных
вирусных инфекций

14

Влияние
генетических факторов
на формирование
вкусовых
предпочтений

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Научно-практическая конференция «РЕБЕНОК И ИНФЕКЦИИ»

20 сентября 2018 г.

Москва, ул. Новый Арбат, дом 36, малый конференц-зал

Организаторы

- кафедра педиатрии РМАНПО
- Московское общество инфекционистов

Научные руководители проекта

- **И.Н. Захарова**, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой педиатрии РМАНПО, главный педиатр Центрального федерального округа и Северо-Западного административного округа Москвы
- **А.В. Горелов**, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, руководитель клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Регистрация участников, открытие выставочной экспозиции: 09.00–10.00

Начало: 10.00

В конференции примут участие врачи инфекционисты, педиатры, оториноларингологи, терапевты, врачи общей практики (семейные врачи) Москвы и Московской области

Участие в конференции для врачей бесплатное

Координатор мероприятия Валентина Лопаткина: (495) 234 07 34 (доб. 220),
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Технический организатор мероприятия



Информационные партнеры



Уважаемые коллеги!

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

XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москве
с 16 по 19 октября 2018 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2018 год)

Место проведения г. Москва, Площадь Европы, 2
гостиница «Рэдиссон Славянская»

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

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

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2018 г.) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2018 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2018 г. по e-mail: rgpulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2018 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

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

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

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

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

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

ВЫСТАВКА

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

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2018 г. e-mail: exhibition@spulmo.ru
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906

XVII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» 12–14 декабря 2018 года

Конгресс посвящен 80-летию академика В.Ф. Учайкина

Российская академия народного хозяйства и государственной службы
при Президенте Российской Федерации (РАНХиГС),
Москва, проспект Вернадского, 84

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- Российская академия наук
- ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)
- Союз педиатров России

Основные научные направления конгресса

1. Трудные вопросы ведения инфекционных больных. Разборы клинических случаев
2. ОРВИ и грипп у детей: современные методы лечения и профилактики
3. Герпесвирусные инфекции у детей: трудности в диагностике и лечении
4. Вирусные гепатиты: новые подходы в лечении
5. ВИЧ-инфекция у детей — профилактика перинатальной передачи
6. Нейроинфекции — актуальная междисциплинарная проблема
7. Природно-очаговые инфекции: диагностика, лечение и профилактика
8. Актуальные вопросы диагностики и лечения кишечных инфекций у детей
9. Новые возможности вакцинопрофилактики у детей
10. Инфекционные заболевания у соматических больных: диагностика, лечение и профилактика
11. Иммунореабилитация детей с инфекционными заболеваниями
12. Паразитозы

Регистрационный взнос в размере 1 100,00 (одна тысяча сто) рублей (без НДС) должен быть переведен на расчетный счет АССОЦИАЦИИ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ: ОГРН 1167700073925, ИНН 9717048605, КПП 771701001, р/с 40703810938000006376, в ПАО Сбербанк г. Москвы, к/с 30101810400000000225, БИК 044525225. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и материалов участника конгресса, размещение тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 15 ноября 2018 года.

Правила оформления тезисов. Редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 450 рублей (без НДС) на расчетный счет АССОЦИАЦИИ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы по e-mail chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: в рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

Выставка: параллельно с заседанием конгресса проводится Международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представят современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты. Организатор выставки — АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Васильевой Юлии Викторовне. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационный комитет

Тел. +7(916)516-22-57, Шамшева Ольга Васильевна, ch-infection@mail.ru
Тел. +7(905)565-41-16, Васильева Юлия Викторовна, chinf-tezis@mail.ru
Тел. +7(903)763-03-78, Молочнова Оксана Вадимовна, ci-journal@mail.ru

Эффективная
фармакотерапия. 14/2018.
Педиатрия. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Педиатрия»

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

Редакционный совет направления

«Педиатрия»

М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, Н.А. ГЕППЕ,

О.В. ЗАЙЦЕВА, Е.П. КАРПОВА,

И.Я. КОНЬ, А.Г. РУМЯНЦЕВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Педиатрия»

В. ЛОПАТКИНА

(v.lopatkina@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,

А. ШУСТОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Лекции для врачей

О.В. КАЛЮЖИН

Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные
и иммуномодулирующие эффекты лизоцима:
от механизмов к фармакологическому применению

6

Ж.Б. ПОНЕЖЕВА, А.Н. КУПЧЕНКО, И.В. МАННАНОВА, А.В. ГОРЕЛОВ
Интерфероны и противовирусный иммунитет

14

Г.Э. СУХАРЕВА

Опыт использования рентгеновской компьютерной томографии
в диагностике критических врожденных пороков сердца у новорожденных

22

Клинические исследования

Р.М. МАНАПОВА, А.М. АЛИСКАНДИЕВ, З.А. КУРБАНОВА

Особенности клинического течения гастродуоденальной патологии
у доношенных и недоношенных детей раннего возраста
с перинатальным поражением центральной нервной системы

26

Клиническая практика

М.Г. ИПАТОВА, Т.А. ФИЛАТОВА, Е.А. АНТОНОВА, А.О. ВОДОЛАЗСКАЯ,
П.В. ШУМИЛОВ, А.Ю. ЩЕРБИНА

Нутритивная недостаточность и принципы ее коррекции у детей
с пищевой аллергией. Разбор клинических случаев

32

Медицинский форум

Прикорм вчера, сегодня, завтра

40

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci
I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci
L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.
O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.
A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.
I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Pediatrics

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.R. BOGOMILSKY,
N.A. GEPPE,
Ye.P. KARPOVA,
I.Ya. KON,
A.G. RUMYANTSEV,
O.V. ZAYTSEVA

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

V. LOPATKINA
v.lopatkina@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Lectures

- O.V. KALYUZHIN
Antibacterial, Antifungal, Antiviral and Immunomodulatory Effects of Lysozyme:
from Mechanisms to Pharmacological Application 6
- Zh.B. PONEZHEVA, A.N. KUPCHENKO, I.V. MANNANOVA, A.V. GORELOV
Interferons and Antiviral Immunity 14
- G.E. SUKHAREVA
Experience of Using X-Ray Computed Tomography in Diagnosis
of Critical Congenital Heart Defects in Newborns 22

Clinical Studies

- R.M. MANAPOVA, A.M. ALISKANDIYEV, Z.A. KURBANOVA
Features of Clinical Currency of Gastroduodenal Pathology in Term
and Premature Infants of Different Age from Perinatal Damage
of Central Nervous System 26

Clinical Practice

- M.G. IPATOVA, T.A. FILATOVA, Ye.A. ANTONOVA, A.O. VODOLAZSKAYA,
P.V. SHUMILOV, A.Yu. SHCHERBINA
Nutritional Deficiency and the Principles of Its Correction in Children
with Food Allergy. Clinical Cases Analysis 32

Medical Forum

- Feeding up Yesterday, Today, Tomorrow 40

02 октября 2018 09.00 – 18.00



XII научно-практическая конференция

СОВРЕМЕННЫЕ

ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ



МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы
Большой конференц-зал



Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению

О.В. Калюжин

Адрес для переписки: Олег Витальевич Калюжин, kalyuzhin@list.ru

В статье рассматриваются биологические и фармакологические свойства филогенетически древнего белка лизоцима, ряд из которых не охвачен вниманием практикующих врачей. Проанализированы не только антибактериальные, но также противогрибковые, противовирусные, противобиопленочные, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты лизоцима. В полости рта и глотке этот белок обеспечивает как врожденную защиту от патогенных бактерий, грибов и вирусов, так и иммунный гомеостаз. Подчеркивается целесообразность топического применения лизоцим-содержащих препаратов в рамках биоценозосберегающей стратегии, направленной одновременно на подавление роста патогенов в полости рта и глотке и сохранение механизмов колонизационной резистентности, препятствующих затяжному течению и повторному возникновению инфекций указанных биотопов. Представлены данные клинической эффективности комбинации лизоцима и пиридоксина при острых и хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки и полости рта, коррелирующей с коррекцией расстройств микробиоты и мукозального иммунитета этих биотопов.

Ключевые слова: лизоцим, бактерии, вирусы, грибы, биопленки, респираторные инфекции, тонзиллофарингит, пародонтит, Лизобакт

Введение

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки создано множество препаратов для местного применения, действие которых основано на антисептических свойствах.

Вместе с тем разрушение болезнетворных микроорганизмов при использовании большинства таких препаратов носит неселективный характер, и антисептики в той или иной степени подавляют рост симбионтов/комменсалов.

В связи с этим логичной представляется стратегия, ориентированная прежде всего на естественные антимикробные молекулы, к которым симбионты/комменсалы в ходе длительной коэволюции приобрели устойчивость. Такая биоценозосберегающая стратегия одновременно с подавлением роста патогенов в полости рта и глотке обеспечивает сохранение механизмов колонизационной резистентности, препятствующих затяжному течению и повторному возникновению инфекций указанных биотопов.

Лизоцим рассматривается как краеугольный камень врожденного иммунитета у большого числа таксономически далеких друг от друга представителей животного мира. У разных животных лизоцим обладает гидролитическими свойствами и способен расщеплять бета-1,4-гликозидную связь между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана – главного полимера бактериальной клеточной стенки. Идентифицированы три основных типа лизоцима: с (куриный, или обычный), g (гусиный) и i (беспозвоночный). У человека и в белке куриного яйца присутствует главным образом с-тип, который стал объектом углубленных исследований [1].



Цель настоящего обзора – осветить основные биологические и фармакологические свойства лизоцима как филогенетически древней молекулы, обеспечивающей не только врожденную защиту от патогенных бактерий, грибов и вирусов, но и иммунный гомеостаз в полости рта и ротоглотке. Это обусловлено тем, что лизоцим, в частности выделенный из белка куриных яиц, давно привлекает внимание разработчиков лекарственных средств как фармакологическая субстанция. Кроме того, эффективность лизоцим-содержащих препаратов клинически доказана. Однако практикующие врачи зачастую недостаточно осведомлены о спектре биологического/фармакологического действия лизоцима, что приводит к недооценке потенциальной пользы препаратов, содержащих эту молекулу, в ряде клинических ситуаций.

Антибактериальное действие

Полость рта и глотка служат входными воротами для патогенных микроорганизмов. Неудивительно, что в этом биотопе, в частности в слюне, присутствует значительное количество разнообразных антимикробных молекул [2], среди которых особое место занимает лизоцим.

Известно два механизма уничтожения лизоцимом бактерий [3]:

- ферментативный: гидролиз бета-1,4-гликозидной связи между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана клеточной стенки бактерий. Указанное ферментативное свойство объединяет все типы лизоцима разного происхождения и отражено в одном из широко используемых вариантов названия этого белка – мурамидазе;
- катионный: молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану бактерий, образуя в ней поры. Благодаря этому механизму лизоцим не только вызывает осмотическую гибель бактериальной клетки, но и увеличивает проницаемость мембран бактерий для других антимикробных молекул, в том

числе антибактериальных фармакологических веществ [4].

Наличие двух взаимодополняющих бактерицидных механизмов снижает вероятность полного ускользания патогенных бактерий от антибактериального действия лизоцима. В случае модификации структуры пептидогликана, увеличивающей устойчивость микроорганизма к ферментативному действию лизоцима, и даже при полной потере клеточной стенки (L-формы) бактерии *a priori* должны в той или иной степени сохранить чувствительность к катионным механизмам этого белка.

Противовирусное действие

С учетом того что ряд заболеваний полости рта и ротоглотки, по поводу которых назначают лизоцим-содержащие топические препараты, имеют вирусную или сочетанную этиологию, особого внимания заслуживает противовирусный эффект лизоцима. Установлено, что подобный эффект характерен для типов лизоцима разного природного происхождения.

Одним из первых (в 1973 г.) противовирусное действие этого белка описал Н. Arimura. По его данным, лизоцим, выделенный из плаценты человека, снижал адсорбцию вируса экстремелии на поверхности клеток. Это позволило сделать предположение о важной защитной роли данного белка во время беременности, когда некоторые другие звенья противоинфекционной защиты частично подавлены [5].

S. Lee-Huang и соавт. через четверть века продемонстрировали способность лизоцима белка куриного яйца, а также человеческого лизоцима с-типа, выделенного из разных источников (моча, молоко и нейтрофилы), дозозависимо подавлять репликацию ВИЧ-1 в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов, чувствительных к этому вирусу. Обращает на себя внимание широкий диапазон концентраций (0,01–10 мкг/мл), в котором этот белок демонстрировал виростатические эффекты. При этом даже самые высокие концентрации лизоцима, использованные

в работе, не оказывали цитотоксического действия на Т-клетки и моноциты [6].

Чуть позже было обнаружено свойство лизоцима связывать ДНК и РНК. Мотивационным триггером исследования стало выявление сходства строения лизоцима и гистонов по данным рентгеноструктурного анализа кристаллизованных белков. Взаимодействие лизоцима и родственных молекул с нуклеиновыми кислотами, подтвержденное разными методами (гель-электрофорез, определение ферментативной активности, соосаждение), позволило авторам сформулировать тезис о том, что именно данное свойство лизоцима лежит в основе его способности подавлять репликацию ВИЧ-1, а возможно, и других вирусов [7]. Для определения структурных компонентов, ответственных за анти-ВИЧ-эффекты лизоцима, проведены фрагментация этого белка и картирование функциональной активности составных пептидов. Идентифицировано два пептида, состоящих из 18 и 9 аминокислот (HL18 и HL9), соответствующих фрагментам 98-115 и 107-115 лизоцима человека. HL18 и HL9 оказались мощными ингибиторами репликации и инфекционной активности ВИЧ-1. При этом изменение аминокислотной последовательности или замена ключевых остатков аргинина или триптофана в этих пептидах приводили к потере противовирусного действия. Установлено, что HL9 (ArgAlaTrpValAlaTrpArgAsnArg) является наименьшим пептидом, полностью воспроизводящим анти-ВИЧ-эффекты лизоцима. Этот нанопептид блокирует проникновение в клетки-мишени и репликацию ВИЧ-1, а также модулирует экспрессию ряда генов ВИЧ-инфицированных клеток. В нативном лизоциме человека HL9 образует альфа-спираль и не связан с участками белка, обеспечивающими мурамидазную (бета-1,4-гликозидазную) активность [8].

Не исключено, что этот нанопептид, не идентифицированный в тканях или жидкостях человека, может появляться в естественных

недидиазид



условиях в результате биодegradации лизоцима под влиянием трипсина или других протеаз [9].

Поскольку в клинической практике используется лизоцим, получаемый из белка куриных яиц, внимания заслуживает недавняя работа, посвященная изучению противовирусных свойств лизоцима яиц представителей отряда куриных. М. Behbahani и соавт. определяли анти-ВИЧ-1-активность и ее возможные механизмы у лизоцима, выделенного из белка яиц курицы, индейки и перепела. Показано, что все варианты лизоцима, особенно выделенные из белка яиц перепела и курицы, увеличивают устойчивость мононуклеарных клеток периферической крови к заражению ВИЧ-1. Лизоцим птичьих яиц обладает высоким сродством к молекуле CD4 – главной мишени ВИЧ-1 и снижает частоту и интенсивность экспрессии этой молекулы в культуре мононуклеаров периферической крови. Любопытно, что экспрессия других молекул, облегчающих вход ВИЧ-1 в клетки, в частности хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR4, не менялась в результате обработки мононуклеаров лизоцимом птичьих яиц. Авторы пришли к заключению, что лизоцим ограничивает прикрепление ВИЧ-1 к молекуле CD4 на мембране клеток-мишеней [10].

Противовирусные свойства лизоцима описаны и в других таксонах. Например, вирусная инфекция у голубых креветок *Litopenaeus stylirostris* стимулирует экспрессию гена лизоцима, а внутримышечная инъекция рекомбинантного белка, идентичного лизоциму креветок, увеличивает устойчивость этих ракообразных к заражению вирусом синдрома белого пятна (WSSV). Кроме того, лизоцим восстанавливает клеточные и гуморальные врожденные механизмы защиты, подавленные WSSV [11].

Вероятно, лизоциму как эволюционно древней и весьма консервативной молекуле врожденного иммунитета у разных видов животных присуща способность оказывать разные по молекулярным

механизмам, но универсальные противовирусные эффекты в отношении различных вирусов.

Противогрибковое действие

Противогрибковые эффекты лизоцима, в частности в отношении *Candida albicans* и *Coccidioides immitis*, впервые были описаны на рубеже 1960–70-х гг. [12–14]. Примерно тогда же появились первые работы, указывавшие на способность лизоцима потенцировать эффективность противовирусных средств, в частности амфотерицина В, в отношении названных грибов [15]. Однако конкретные механизмы реализации фунгицидного действия лизоцима долгое время оставались неизученными.

Позднее с помощью электронной и световой микроскопии было установлено, что подавление роста *C. albicans* микрограммовыми концентрациями лизоцима куриного яйца сопровождается рядом ультраструктурных изменений дрожжевых клеток, затрагивающих клеточную стенку грибов, периплазму и внутриклеточное пространство. Кроме того, доказано, что лизоцим увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны. Авторы предположили, что на *C. albicans* лизоцим воздействует с помощью двух различных взаимодополняющих механизмов: ферментативного гидролиза N-гликозидных связей, которые связывают полисахариды (маннаны) и структурные гликопептиды клеточной стенки (мурамидазоподобное действие), и повреждения цитоплазматической мембраны по катионному механизму [16].

В дальнейших исследованиях этой научной группы лизоцим вызывал дезорганизацию и уменьшение толщины внешних слоев клеточной стенки *C. albicans*, что подтверждает участие ферментативных (мурамидазоподобных) механизмов в фунгицидном действии лизоцима [17].

Очевидно, катионная природа лизоцима и его способность дезинтегрировать и увеличивать проницаемость клеточной мембраны грибов [18] дополняют энзи-

матически обусловленные противогрибковые эффекты лизоцима, что в целом сближает эти защитные механизмы с таковыми против бактерий.

В серии работ подтверждена способность лизоцима потенцировать эффективность антимикотических лекарственных средств, таких как полиены (нистатин, амфотерицин В) и азолы (флуконазол, ланоконазол), в отношении *C. albicans* [19–21].

Изучена чувствительность 16 клинических изолятов *Cryptococcus neoformans* к противогрибковым препаратам и/или лизоциму *in vitro*. Обнаружено, что лизоцим дозозависимым образом подавляет рост *C. neoformans*, хотя и не вызывает полной гибели грибковых клеток в концентрациях до 20 мкг/мл. Кроме того, лизоцим усиливает эффективность флуконазола и тербинафина, снижая их средние минимальные ингибирующие концентрации в полтора и восемь раз соответственно. Противогрибковая активность итраконазола под влиянием лизоцима дополнительно не увеличивается, что можно отчасти объяснить исходно высокой эффективностью этого препарата против *C. neoformans* [22].

Противогрибковые свойства лизоцима иногда остаются в информационной тени более изученных и известных практикующим врачам антибактериальных эффектов этой молекулы, что препятствует рациональному применению лизоцим-содержащих препаратов, в том числе в комбинации с антимикотическими средствами, при заболеваниях грибковой или связанной с грибами этиологии.

Разрушение лизоцимом биопленок бактерий и грибов

Антимикробное действие лизоцима обусловлено его способностью разрушать биопленки патогенных бактерий и грибов.

С. Sheffield и соавт. установили, что лизоцим в диапазоне концентраций 5–50 мкг/мл подавляет рост биопленок *Escherichia coli* и в еще большей степени *Klebsiella pneumoniae* [23].



В недавней работе лизоцим продемонстрировал способность разрушать биопленку *Staphylococcus aureus* и потенцировать противобиопленочное действие левофлоксацина в низких (ниже минимальных ингибирующих) концентрациях. Кроме того, ингаляционное применение липосом, содержащих комбинацию левофлоксацина и лизоцима, приводит к стойкому и выраженному подавлению образования биопленок, снижению микробной обсемененности, а также морфологических и молекулярных признаков воспаления в легких у крыс, инфицированных *S. aureus* [24].

Очевидно, лизоцим отвечает за описанную ранее способность нефракционированного белка куриных яиц подавлять адгезию и рост биопленок *S. aureus* [25].

Эти данные любопытны в свете информации о высокой резистентности большинства штаммов *S. aureus* к катионным и мурамидазным механизмам антибактериального действия лизоцима [26]. Вероятно, даже лизоцим-устойчивые штаммы патогена чувствительны к противобиопленочному действию этого белка.

В отношении влияния лизоцима на биопленки грибов информация более противоречива. Большинство специалистов высказывают мнение о способности лизоцима разрушать и предотвращать образование биопленок *C. albicans* [21]. Однако в недавней работе выявлена более сложная зависимость характера влияния лизоцима на рост биопленок от концентрации действующего белка и штаммовой принадлежности *C. albicans*. Вместе с тем данные этого исследования подтверждают, что в физиологических концентрациях (< 30 мкг/мл) лизоцим действует главным образом как ингибитор образования биопленок не только коллекционных штаммов *C. albicans*, но и клинических изолятов этого патогена [27].

Свойство лизоцима разрушать биопленки должно приниматься во внимание практикующими врачами, поскольку биопленки, с одной стороны, представляют

собой серьезный физико-химический барьер, защищающий патогены от этиотропных препаратов [28], с другой – маскируют микроорганизмы от протективных иммунных механизмов хозяина [29].

Иммунодемпфирующий (противовоспалительный) эффект экстрацеллюлярного, в том числе введенного извне, лизоцима

Вторичное иммуномодулирующее действие лизоцима обычно рассматривается только в контексте высвобождения иммуностимулирующих низкомолекулярных фрагментов после разрушения пептидогликана клеточных стенок бактерий. Действительно, в результате мурамидазной активности лизоцим обеспечивает увеличение локального уровня NOD2- и NOD1-агонистов (мурамилпептидов) [30], известных как стимуляторы ключевых врожденных механизмов защиты от патогенных микроорганизмов [31–33]. Вместе с тем на моделях инфекций *in vivo* показано, что при дефиците лизоцима происходит не только экспансия *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и некоторых других патогенов, но и снижение выработки противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 10 [34, 35].

Следует напомнить, что лизоцим – это не только антимикробный фактор слюны, молока, слезы и других биологических жидкостей, но и важная составляющая микробицидных систем лизосом-фагоцитирующих клеток. Анализ биологических эффектов этого белка позволил S. Ragland и A. Criss сделать заключение, что характер влияния лизоцима на выраженность и сбалансированность иммунного ответа зависит от соотношения уровней экстрацеллюлярного и внутриклеточного разрушения клеточных стенок бактерий [3]. Функционирование экстрацеллюлярного, в том числе введенного извне, лизоцима в слюне и других биологических секретах снижает количество субстрата (нерасщепленного полимерного пептидогли-

кана клеточных стенок бактерий) для интрацеллюлярного лизоцима в макрофагах и нейтрофилах и тем самым подавляет избыточную активацию этих клеток, миграцию провоспалительных клеток и окислительный стресс [36].

Доказано, что лизоцим может непосредственно связывать и нейтрализовать экстрацеллюлярные прооксидантные медиаторы [37].

Лизоцим не только служит важнейшим фактором врожденной иммунной защиты против бактерий, вирусов и грибов, но и обладает иммунодемпфирующим (противовоспалительным) действием. Это необходимо учитывать при принятии решения о применении лизоцим-содержащих препаратов в клинических ситуациях, когда требуется в первую очередь подавить избыточное локальное воспаление.

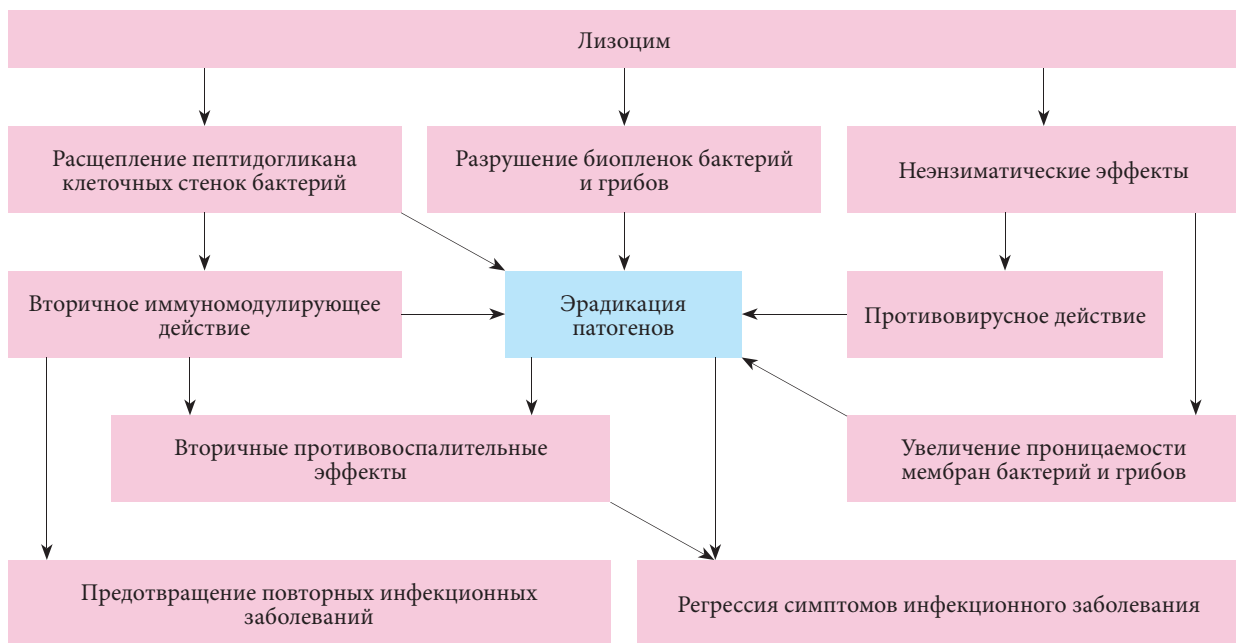
Заключение

Основные векторы биологического действия лизоцима и связанные с ними фармакологические эффекты лизоцим-содержащих препаратов представлены на рисунке. Широкая палитра биологического/фармакологического действия лизоцима является основой клинической эффективности лизоцим-содержащих препаратов при острых и хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки и полости рта.

Включение лизоцим-содержащих препаратов в схему комплексного лечения указанных групп заболеваний имеет особую практическую ценность у детей, у которых концентрация и активность лизоцима в слюне несколько ниже, чем у подростков и взрослых [38]. Очевидно, этот факт наряду с незрелостью клеточных адаптивных реакций и возрастной недостаточностью выработки системно циркулирующего мономерного IgA и димерного секреторного IgA [39] вносит вклад в высокую восприимчивость детей к инфекциям верхних дыхательных путей, полости рта и глотки.

Бактерии-патогены полости рта и дыхательных путей уклоняются

недидакция



Основные биологические и фармакологические эффекты лизоцима

и/или подавляют функцию лизоцима [3]. Известно несколько вариантов уклонения бактерий от действия лизоцима:

- модификация пептидогликана клеточной стенки бактерий, снижающая его чувствительность к лизоциму (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *St. suis*, *St. infantis*, *Enterococcus faecalis* и др.);
- непосредственное подавление функции лизоцима (*Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria* spp. и др.);
- участие механизмов межклеточной химической коммуникации («чувство кворума») в формировании резистентности к лизоциму (*St. pyogenes*) [40].

Таким образом, целесообразно корректировать не только возрастную, но и вызванную патогенами дефицит функции лизоцима в полости рта и глотки у детей.

Среди лизоцим-содержащих препаратов по уровню доказательности выделяется препарат Лизобакт® (Босналек АО, Босния и Герцеговина), содержащий помимо лизоцима белка куриного яйца пиридоксин, наделяющий это лекарственное средство способностью предотвращать повреждение слизистой оболочки полости рта

и потенцировать ее регенерацию. Наиболее авторитетная российская цитатно-аналитическая база научной литературы РИНЦ в ответ на запрос «лизобакт» в начале апреля 2018 г. выдавала 108 ссылок на научные труды с описанием либо оригинальных исследований, либо тех или иных аспектов клинического применения препарата и биологической функции лизоцима.

Доказана эффективность препарата Лизобакт® в лечении пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей [41, 42] и реабилитации часто болеющих респираторными заболеваниями детей [43]. Особое значение приобретает использование этого лизоцим-содержащего препарата при обострениях хронических инфекций ЛОР-органов, прежде всего тонзиллитов и фарингитов, как у детей [44], так и у взрослых [45, 46]. Продемонстрирована клиническая эффективность препарата Лизобакт® у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта [47].

По данным ряда исследований, Лизобакт® способствует увеличению продукции секреторного IgA – важнейшей адаптивной составляющей мукозального иммунитета. Важно также, что у паци-

ентов с острыми респираторными инфекциями, хроническими формами тонзиллита и фарингита, пародонтитом терапевтическое действие препарата коррелирует с коррекцией микробиологических сдвигов, в частности повышением уровня симбионтов/комменсалов и снижением степени колонизации полости рта и глотки патогенными и условно патогенными микробами. Это делает использование препарата Лизобакт® предпочтительным в сравнении с многими другими топическими антисептиками в рамках биоценозосберегающей стратегии при воспалительных заболеваниях ротоглотки [48] и пародонта [47].

Следует напомнить, что при назначении препарата Лизобакт® и других лизоцим-содержащих средств необходимо учитывать возможную гиперчувствительность к лизоциму как одну из причин аллергии у пациентов с сенсибилизацией к белкам куриного яйца и другие противопоказания, приведенные в инструкциях по применению. Это обеспечит не только эффективное, но и безопасное практическое использование данной плейотропной молекулы, характеризующейся рядом фармакологических свойств. ✪



Литература

1. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom // *J. Biosci.* 2010. Vol. 35. № 1. P. 127–160.
2. Bechinger B., Gorr S.U. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance // *J. Dent. Res.* 2017. Vol. 96. № 3. P. 254–260.
3. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: recent insights into the functions of lysozyme // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. № 9. e1006512.
4. Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 47. P. 43767–43774.
5. Arimura H. Effect of lysozyme from human placenta on ectromelia virus // *Acta Virol.* 1973. Vol. 17. № 2. P. 130–137.
6. Lee-Huang S., Huang P.L., Sun Y. et al. Lysozyme and RNases as anti-HIV components in beta-core preparations of human chorionic gonadotropin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. № 6. P. 2678–2681.
7. Steinrauf L.K., Shiuan D., Yang W.J., Chiang M.Y. Lysozyme association with nucleic acids // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 266. № 2. P. 366–370.
8. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P.L. et al. Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nonapeptide, HL9, with anti-HIV activity // *Biochemistry.* 2005. Vol. 44. № 12. P. 4648–4655.
9. Cole A.M., Cole A.L. HIV-enhancing and HIV-inhibiting properties of cationic peptides and proteins // *Viruses.* 2017. Vol. 9. № 5. pii: E108.
10. Behbahani M., Nosrati M., Mohabatkar H. Inhibition of human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) life cycle by different egg white lysozymes // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2018. [Epub ahead of print].
11. Mai W.J., Wang W.N. Protection of blue shrimp (*Litopenaeus stylirostris*) against the White Spot Syndrome Virus (WSSV) when injected with shrimp lysozyme // *Fish Shellfish Immunol.* 2010. Vol. 28. № 4. P. 727–733.
12. Kamaya T. Flocculation phenomenon of *Candida albicans* by lysozyme // *Mycopathol. Mycol. Appl.* 1969. Vol. 37. № 4. P. 320–330.
13. Kamaya T. Lytic action of lysozyme on *Candida albicans* // *Mycopathol. Mycol. Appl.* 1970. Vol. 42. № 3. P. 197–207.
14. Collins M., Pappagianis D. Effects of lysozyme and chitinase on the spherules of *Coccidioides immitis* in vitro // *Infect. Immun.* 1973. Vol. 7. № 5. P. 817–822.
15. Collins M.S., Pappagianis D. Lysozyme-enhanced killing of *Candida albicans* and *Coccidioides immitis* by amphotericin B // *Sabouraudia.* 1974. Vol. 12. № 3. P. 329–340.
16. Marquis G., Montplaisir S., Garzon S. et al. Fungitoxicity of muramidase. Ultrastructural damage to *Candida albicans* // *Lab. Invest.* 1982. Vol. 46. № 6. P. 627–636.
17. Marquis G., Garzon S., Strykowski H., Auger P. Cell walls of normal and lysozyme-damaged blastoconidia of *Candida albicans*: localization of surface factor 4 antigen and vicinal-glycol staining // *Infect. Immun.* 1991. Vol. 59. № 4. P. 1312–1318.
18. Edgerton M., Koshlukova S.E. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva // *Adv. Dent. Res.* 2000. Vol. 14. P. 16–21.
19. Nishiyama Y., Nakaoka C., Hiratani T. et al. Synergy of lysozyme and itraconazole on the morphology of *Candida albicans* // *J. Electron. Microsc. (Tokyo).* 2001. Vol. 50. № 1. P. 41–49.
20. Anil S., Samaranyake L.P. Impact of lysozyme and lactoferrin on oral *Candida* isolates exposed to polyene antimycotics and fluconazole // *Oral Dis.* 2002. Vol. 8. № 4. P. 199–206.
21. Samaranyake Y.H., Cheung B.P., Parahitiyawa N. et al. Synergistic activity of lysozyme and antifungal agents against *Candida albicans* biofilms on denture acrylic surfaces // *Arch. Oral. Biol.* 2009. Vol. 54. № 2. P. 115–126.
22. Nakamura Y., Kano R., Watanabe S. et al. Enhanced activity of antifungal drugs by lysozyme against *Cryptococcus neoformans* // *Mycoses.* 1998. Vol. 41. № 5–6. P. 199–202.
23. Sheffield C.L., Crippen T.L., Poole T.L., Beier R.C. Destruction of single-species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* by dextranase, lactoferrin, and lysozyme // *Int. Microbiol.* 2012. Vol. 15. № 4. P. 185–189.
24. Gupta P.V., Nirwane A.M., Nagarsenker M.S. Inhalable levofloxacin liposomes complemented with lysozyme for treatment of pulmonary infection in rats: effective antimicrobial and antibiofilm strategy // *AAPS PharmSciTech.* 2018. Vol. 19. № 3. P. 1454–1467.
25. Rajaraman S., Subbiahdoss G., Patchirajan P. Effect of hen egg white on microbial adhesion and biofilm growth of biomaterial associated infection causing pathogens // *Int. J. Bio-Sci. Bio-Technology.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 99–106.
26. Herbert S., Bera A., Nerz C. et al. Molecular basis of resistance to muramidase and cationic antimicrobial peptide activity of lysozyme in staphylococci // *PLoS Pathog.* 2007. Vol. 3. № 7. e102.
27. Sebaa S., Hizette N., Boucherit-Otmani Z., Courtois P. Dose-dependent effect of lysozyme upon *Candida albicans* biofilm // *Molecular. Medicine Reports.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 1135–1142.
28. Van Avondt K., van Sorge N.M., Meyaard L. Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune signaling // *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11. № 3. e1004644.
29. Valle J., Latasa C., Gil C. et al. Bap, a biofilm matrix protein of *Staphylococcus aureus* prevents cellular internalization through binding to GP96 host receptor // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8. № 8. e1002843.
30. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. № 9. P. 3666–3676.
31. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных бо-

недуга



- лезней // Физиология и патология иммунной системы. 2013. Т. 17. № 5. С. 3–15.
32. Caruso R., Warner N., Inohara N., Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease // Immunity. 2014. Vol. 41. № 6. P. 898–908.
 33. Pashenkov M.V., Dagil Y.A., Pinegin B.V. NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases // Int. Immunopharmacol. 2018. Vol. 54. P. 385–400.
 34. Markart P., Korfhagen T.R., Weaver T.E., Akinbi H.T. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 169. № 4. P. 454–458.
 35. Shimada J., Moon S.K., Lee H.Y. et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media // BMC Infect. Dis. 2008. Vol. 8. ID134.
 36. Riber U., Espersen F., Wilkinson B.J., Kharazmi A. Neutrophil chemotactic activity of peptidoglycan. A comparison between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* // APMIS. 1990. Vol. 98. № 10. P. 881–886.
 37. Liu H., Zheng F., Cao Q. et al. Amelioration of oxidant stress by the eufensing lysozyme // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 290. № 5. P. E824–832.
 38. Raeste A.M., Tuompo H. Lysozyme activity and flow rate of mixed saliva in children, adolescents and adults // Scand. J. Dent. Res. 1976. Vol. 84. № 6. P. 418–422.
 39. Thrane P.S., Rognum T.O., Brandtzaeg P. Ontogenesis of the secretory immune system and innate defence factors in human parotid glands // Clin. Exp. Immunol. 1991. Vol. 86. № 2. P. 342–348.
 40. Chang J.C., Jimenez J.C., Federle M.J. Induction of a quorum sensing pathway by environmental signals enhances group A streptococcal resistance to lysozyme // Mol. Microbiol. 2015. Vol. 97. № 6. P. 1097–1113.
 41. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. и др. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.
 42. Усенко Д.В., Горелов А.В., Погорелова О.О. Клинико-лабораторная эффективность препарата Лизобакт® у детей с острыми респираторными заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 41. Педиатрия. № 3. С. 14–19.
 43. Вавилова В.П. Современные технологии в программе реабилитации патологии лимфоузлов у часто болеющих респираторными заболеваниями детей // Вестник оториноларингологии. 2003. № 4. С. 37–41.
 44. Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В. и др. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией // Фарматека. 2010. № 4. С. 72–76.
 45. Осипенко Е.В. Клинический опыт применения препарата «Лизобакт» в комплексной терапии хронического тонзиллита // Практическая медицина. 2009. № 1 (33). С. 107–109.
 46. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки // Медицинский совет. 2017. № 8. С. 24–28.
 47. Свиринов В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д. Состояние микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и возможность его коррекции // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010. № 1. С. 11–17.
 48. Карнова Е.П., Ардатская М.Д., Захарова И.Н. и др. Биоценозосберегающая терапия острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 168–173.

Antibacterial, Antifungal, Antiviral and Immunomodulatory Effects of Lysozyme: from Mechanisms to Pharmacological Application

O.V. Kalyuzhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Oleg Vitalyevich Kalyuzhin, kalyuzhin@list.ru

The article highlights the biological properties and pharmacological effects of this phylogenetically ancient protein, some of which remain beyond the attention of physicians. Besides mechanisms of the antibacterial action of lysozyme, its antifungal, antiviral, anti-biofilm, immunomodulatory and anti-inflammatory effects are considered. In the oral cavity and pharynx, this protein provides not only innate protection against pathogenic bacteria, fungi and viruses, but also immune homeostasis. Topical application of lysozyme-containing drugs is expedient within the framework of therapeutic strategy for maintaining a healthy oral and pharyngeal microbiota, which is aimed simultaneously at suppressing the growth of pathogens in the oral cavity and pharynx and preserving the mechanisms of colonization resistance that impede persistence and recurrence of infections in these biotopes. Data on the clinical efficacy of a combination of lysozyme and pyridoxine in acute and chronic inflammatory diseases of the oropharynx and oral cavity correlating with the correction of microbiota and mucosal immunity of these biotopes are presented.

Key words: lysozyme, bacteria, viruses, fungi, biofilms, respiratory infections, tonsillopharyngitis, periodontitis, Lysobact



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 общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, 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, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, 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, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и включает мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении 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



Интерфероны и противовирусный иммунитет

Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко, И.В. Маннанова, А.В. Горелов

Адрес для переписки: Жанна Бетовна Понежева, doktorim@mail.ru

Интерфероны – группа регуляторных белков, характеризующихся уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов, не влияя на метаболизм клеток макроорганизма. Одним из представителей этого класса препаратов является ВИФЕРОН®. Препарат разрешен для использования при острых респираторных вирусных инфекциях, вирусных пневмониях, лабиальном и генитальном герпесе, цитомегаловирусной и энтеровирусной инфекции, вирус-ассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, противовирусный иммунитет, интерфероны, рекомбинантный интерферон альфа-2b

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) лидируют в структуре заболеваемости во всем мире. Актуальность проблемы гриппа и других ОРВИ обусловлена стабильно высоким уровнем заболеваемости во всех возрастных группах населения, особенно в детской популяции, а также полиэтиологичностью, появлением новых вирусов с измененной структурой и новыми свойствами, которые являются причиной вспышек и пандемий.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек ежегодно заболевают гриппом, причем у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 500 000 инфицированных умирают. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается среди детей раннего возраста и пожилых лиц, что выводит грипп и ОРВИ на лидирующие позиции по медико-социальной значимости среди всех заболеваний. Например, в России из общего числа случаев временной

нетрудоспособности, связанной с инфекционными заболеваниями, на долю временной нетрудоспособности взрослого населения, вызванной ОРВИ и гриппом, приходится около 12–14% [1–3]. При этом грипп в силу уникальной способности вируса к генетической изменчивости по-прежнему остается неконтролируемой инфекцией и обуславливает появление новых штаммов, в отношении которых сложившийся популяционный иммунитет оказывается несостоятельным.

Несмотря на длительную историю создания средств активной профилактики лактической иммунизации против ОРВИ, в арсенале врачей и пациентов имеются только противогриппозные вакцины [4].

М.Т. Osterholm и соавт. в метаанализе результатов рандомизированных контролируемых исследований противогриппозных вакцин, опубликованных с 1967 по 2011 г., оценивали эффективность иммунизации по относительному снижению риска заболеваемости, вызванной всеми циркулирующими вирусами гриппа. Включенные в метаанализ данные десяти испытаний

трехвалентных вакцин в восемь из 12 сезонов свидетельствовали о 59%-ной эффективности иммунизации взрослого населения [5]. Исходя из этого, авторы метаанализа констатировали:

- 1) противогриппозные вакцины способны обеспечить умеренную защиту от вирусологически подтвержденного гриппа, но степень защиты значительно варьируется вплоть до полного отсутствия в некоторых сезонах;
- 2) живые аттенуированные противогриппозные вакцины неизменно показывают высокую эффективность у детей от шести месяцев до семи лет;
- 3) для дальнейшего снижения заболеваемости гриппом и смертности от него необходимы новые, более эффективные вакцины [5].

Для усиления защиты от патогенов, поражающих или проникающих через слизистые оболочки, в частности возбудителей ОРВИ, предложена мукозальная доставка вакцин, воспроизводящая процесс естественного инфицирования слизистых оболочек. Помимо хорошо изученных интраназального и перорального введения предложены альтернативные пути – ректальный, парамукозальный, сублингвальный. Кроме того, возможно применение глазных капель [6, 7].

Выраженность и скорость развития клинических проявлений ОРВИ обусловлены не только свойствами возбудителя и массивностью инвазии, но и активностью факторов иммунной защиты, инициирующих сложную систему защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение репродукции возбудителя и его последующую элиминацию.



Доказано, что клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровня продукции цитокинов и степени их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы. Частота заболеваемости ОРВИ, а также степень тяжести связаны с определенным типом реагирования иммунной системы, основным звеном которой являются регуляторные молекулы – цитокины [3, 4, 8].

Первичными мишенями для вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ служат эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути. Эти клетки, обнаруживая вирус с помощью паттерн-распознающих рецепторов, инициируют иммунный ответ [9]. Основными клетками, участвующими во врожденных защитных реакциях против вирусов в респираторном тракте, помимо эпителиоцитов являются моноциты/макрофаги, естественные киллеры (NK-клетки) и дендритные клетки. При вирусной инвазии эпителиальные клетки вырабатывают хемоаттрактанты (в частности, хемокин CCL2), привлекающие альвеолярные макрофаги и моноциты. Привлеченные и активированные макрофаги вырабатывают провоспалительные медиаторы, запускающие противовирусные иммунные реакции, но также в значительной степени определяют местные и общие симптомы заболевания. Альвеолярные макрофаги играют непосредственную роль в ограничении распространения вируса путем фагоцитоза покрытых антителами вирусных частиц и инфицированных клеток [4, 9]. Значение также имеют гуморальные и клеточные адаптивные реакции иммунитета. Как известно, антитела к гемагглютинирующим вирусам обладают вируснейтрализующей активностью, тогда как антитела к нейраминидазе вирусов блокируют распространение патогена. Протективное действие при гриппе связывают с гуморальным ответом на некоторые другие антигены – внутренние белки вируса – M2 и NP. Защиту от вирусов обеспечивают не только циркулирующие антитела, но и мукозальный секреторный иммуноглобулин

(Ig) A, непосредственно защищающий эпителий респираторного тракта [10].

Анализ работ, посвященных модуляции иммунного ответа, позволяет заключить, что основные направления иммунотерапии инфекционных болезней неизменны:

- модуляция врожденного иммунитета;
- модуляция приобретенного иммунитета;
- коррекция количественного и качественного состава кишечной микробиоты [11].

Исследования взаимосвязей микробиоты и иммунной системы рассматривались как многообещающий источник информации для разработки иммуномодуляторов [11, 12]. Непатогенные бактерии, колонизирующие организм человека, в целом благоприятно влияют на состояние его здоровья. Взаимоотношения между такими микроорганизмами и макроорганизмом взаимовыгодны. Причем в последние годы модернизированы представления о механизмах взаимодействия бактерий с иммунной системой человека, Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов [13], выявлены лиганд-рецепторные системы, за счет которых бактерии обеспечивают укрепление противоинфекционной защиты и иммунную толерантность макроорганизма [14]. Пересмотрена роль преобладающего мукозального изотипа IgA как фактора, поддерживающего симбиотную колонизацию слизистых оболочек.

По мнению большинства экспертов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система интерферонов (ИФН) – цитокинов, впервые открытых в качестве медиаторов феномена интерференции, то есть предотвращения повторного вирусного заражения [15, 16]. Открытие ИФН в 1957 г. А. Айзексом и Д. Линденманном считается одним из важнейших достижений прошлого века. ИФН оказывают противовирусное действие, направленное на все известные вирусы. В то же время ИФН характеризуются строгой видовой специфичностью. ИФН входят в состав биологической

мультисистемы – цитокиновой сети, осуществляющей межклеточные взаимодействия и тем самым поддерживающей клеточный гомеостаз на неизменном уровне. ИФН реализуют врожденную неспецифическую локальную и системную реакцию организма в ответ на внедрение и репликацию вируса [4].

Известны три типа ИФН: первый (ИФН-альфа, ИФН-бета, ИФН-омега и др.), второй (ИФН-гамма) и третий (ИФН-лямбда – интерлейкин (ИЛ) 29, ИЛ-28А, ИЛ-28В). ИФН первого и третьего типов – важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН первого типа вырабатываются различными клетками в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН третьего типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ. Биологическое действие ИФН этих типов реализуют через разные рецепторно-сигнальные системы. Тем не менее пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов, белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса – от внедрения его в клетку до высвобождения дочерних вирионов. Они потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции [14–16]. Каскад реакций, приводящих к экспрессии генов ИФН первого и третьего типов, запускают паттерн-распознающие рецепторы. ИФН-гамма – основной медиатор, переключающий дифференцировку наивных (незрелых) CD4+Т-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и потенцирующий адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирус-инфицированных клеток. Основными продуцентами этого цитокина являются Т-лимфоциты и NK-клетки [17]. ИФН-альфа/бета и ИФН-гамма потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции, поэтому их можно рассматривать как связующее звено между врожденным гуморальным ответом и адаптивной клеточной защитой. Не исключено, что

недуга



ИФН-лямбда обладает даже большим по сравнению с ИФН-альфа/бета противовирусным потенциалом при ОРВИ и других вирусных инфекциях, поражающих главным образом эпителиальные клетки [18]. Таким образом, ИФН – группа регуляторных белков, обладающих уникальной способностью подавлять репродукцию вирусов, не влияя на метаболизм клеток макроорганизма. Они вызывают противовирусный эффект в инфицированных и соседних неинфицированных клетках, модулируют иммунный ответ, стимулируя антиген-презентацию и функцию макрофагов, продукцию цитокинов и активность дендритных клеток и натуральных киллеров, а также улучшают адаптивный иммунный ответ [19, 20]. ИФН первого типа продуцируются всеми ядерными клетками в ответ на внедрение чужеродной генетической информации в виде молекул ДНК и РНК. Взаимодействие ИФН с клетками начинается со связывания белка со специфическими рецепторами CD118, которые экспрессируются на большинстве клеток организма (фибробластах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, гранулоцитах и дендритных клетках). Образующийся в результате соединения комплекс (рецептор CD118 + ИФН) погружается внутрь клетки, после чего связь разрывается и освободившийся рецептор CD118 возвращается на поверхность клетки и восстанавливает свою экспрессию через 28–72 часа [21]. Повышенная продукция ИФН-альфа, ИФН первого типа, имеет место практически сразу после внедрения вируса (через 30–40 минут), а повышенная концентрация данного цитокина в периферической крови определяется уже спустя 2–8 часов от начала инфекционного процесса. ИФН-альфа – наиболее мощный активатор макрофагов. Кроме того, он активизирует НК-клетки и подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Повышение уровня ИФН-альфа в остром периоде вирусных инфекций со снижением до нормы в период реконвалесценции характеризует патогенез многих острых инфекций, в том числе ОРВИ [19]. Однако современные вирусы характеризуются

способностью подавлять врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН. Расшифрован целый ряд молекулярных механизмов, позволяющих респираторным вирусам противостоять протективному действию ИФН. Наиболее изучены способы подавления врожденного иммунного ответа, реализуемые вирусами гриппа. Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует на разных уровнях каскад биохимических событий, ведущих к активации генов ИФН первого и третьего типов и других цитокинов с опосредованной противовирусной активностью. NS1 ингибирует распознавание вирусной РНК, подавляет дальнейшие сигналы, направленные на активацию и транслокацию в ядро интерферон-регулирующего фактора 3, ядерного фактора каппа би и активирующего протеина 1, непосредственно угнетает экспрессию генов ИФН первого типа и других цитокинов [22]. NS1 – не единственный белок вируса гриппа, который сдерживает врожденный иммунный ответ. Вирусные протеины PB2 и PB1-F2 ограничивают продукцию ИФН-бета, связывая митохондриальный противовирусный сигнальный протеин. Открытый сравнительно недавно белок PA-X подавляет экспрессию генов хозяина, участвующих в инициации клеточного иммунного ответа. Нуклеопротеин ингибирует действие протеинкиназы R – важнейшего противовирусного фактора, индуцируемого ИФН первого и третьего типов [23]. Раскрыты механизмы, которые используют и другие респираторные патогены, в частности вирусы парагриппа и метанемовирусы, для противостояния врожденным защитным реакциям. Они также блокируют выработку ИФН первого и третьего типов и индуцированные этими цитокинами противовирусные сигналы. Респираторно-синцитиальный вирус подавляет синтез ИФН первого и третьего типов [10] и апоптоз инфицированных клеток, потенцируя репродукцию вируса [24]. Так назрела необходимость в методах лечения, позволяющих преодолеть эти особенности респираторных вирусов, в частности введение ИФН извне.

В настоящее время определены три наиболее значимых критерия, которые должны учитываться при принятии решения о назначении того или иного иммуномодулирующего средства: эффективность – экспериментально доказанная иммуностропная активность и клиническая эффективность за счет клеточных и молекулярных механизмов реализации фармакологических эффектов, безопасность и физиологичность вызываемой препаратом модуляции иммунитета. Кроме того, иммуномодулирующее средство должно иметь известную структуру и/или обладать технологически стабильно воспроизводимым составом [12].

В России традиционно для профилактики и лечения гриппа используются препараты ИФН и их индукторы. ИФН отличаются физиологичностью, поскольку являются естественными медиаторами эффекторных и регуляторных сигналов иммунной системы. К несомненным преимуществам данной группы препаратов относится их высокая иммуностропная активность, обусловленная наличием специфических рецепторов для цитокинов на поверхности иммунокомпетентных клеток. Однако, как и все цитокины, они оказывают слишком разностороннее действие на организм, что не исключает возможности развития побочных эффектов, особенно при парентеральном введении [20].

История открытия и изучения свойств ИФН свидетельствует о том, что терапевтический потенциал этого класса цитокинов не исчерпан. Препараты ИФН-альфа подразделяются на две большие группы: биологические и человеческие рекомбинантные, для изготовления которых используются генно-инженерные методы. Рекомбинантные ИФН – обширная группа препаратов с высокими терапевтическими и профилактическими свойствами. Оптимизация доз и сочетание рекомбинантных ИФН в различных формах позволяют достигать наилучших результатов лечения. Разработка топических, ректальных и пероральных форм рекомбинантного ИФН-альфа, характеризующие-



гося меньшим количеством побочных эффектов и иными органными/тканевыми мишенями действия, позволила расширить спектр заболеваний, при которых ИФН оказывают выраженное терапевтическое и профилактическое действие [15]. Создание топических (глазных, интраназальных) и ректальных форм ИФН отчасти решило проблемы доставки этих препаратов в зону инвазии патогенов и побочных эффектов, вызываемых парентеральным введением цитокинов [16].

Топические формы ИФН вводятся непосредственно в первичные места проникновения вирусов в верхних отделах дыхательных путей и действуют на соответствующие рецепторы эпителиальных и других клеток этого биотопа. При этом незначительная часть ИФН может попадать в системную циркуляцию крови и центральную нервную систему. В настоящее время особое место в комплексной терапии ОРВИ отводится препаратам ИФН первого и второго типов. ИФН первого типа сочетают в себе ряд положительных свойств подавления размножения всех известных респираторных вирусов, достаточную длительность противовирусного действия и высокий терапевтический эффект. ИФН второго типа не обладают прямым вирусостатическим действием и относятся к иммуотропным препаратам. Эти препараты способствуют ускорению апоптоза вирусных клеток, прерывая в них размножение вируса. Топические и ректальные формы цитокинов, главным образом ИФН первого типа, являются средством выбора для профилактики и комплексного лечения ОРВИ [15, 25, 26].

Еще в 1981 г. было показано, что при острой вирусной инфекции уровень ИФН значительно повышается. При этом более 70% клеток находится в состоянии антивирусного статуса, а при тяжелых вирусных инфекциях система ИФН пребывает в состоянии функционального дефицита [27]. Острая вирусная инфекция способна приводить к истощению системы ИФН и транзитной иммуносупрессии. Как следствие, не исключено присоединение вторичной инфекции [28]. В то же

время вирусы могут не только ускользать от воздействия ИФН, но и ингибировать его действие, нарушая его продукцию посредством разнообразных механизмов.

В многочисленных исследованиях выявлено наличие врожденных и приобретенных дефектов системы ИФН, ассоциированных с низким уровнем продукции ИФН [29]. Врожденные нарушения в системе ИФН были систематизированы в 2014 г. [30]. Показано, что они способствуют возникновению тяжелой вирусной и бактериальной внутриклеточной инфекции, часто приводящей к летальному исходу. Терапевтический потенциал препаратов ИФН сегодня находится в зоне особого внимания. Об этом свидетельствуют данные изучения фармакокинетики ректальных форм ИФН-альфа. Доказано, что топические и ректальные формы ИФН приемлемы для укрепления противoinфекционной защиты в разных отделах респираторного тракта. Предпочтение отдается безопасному и высокоэффективному рекомбинантному ИФН-альфа-2b – препарату ВИФЕРОН®. В состав суппозиториев входят человеческий рекомбинантный (без использования компонентов донорской крови) ИФН-альфа-2b, витамины Е и С и основа – масло какао. В состав препарата ВИФЕРОН® мазь входят человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2b, витамин Е и смесь ланолина безводного с вазелином медицинским в качестве основы, в состав препарата ВИФЕРОН® гель – человеческий рекомбинантный ИФН-альфа-2b, альфа-токоферол, метионин, бензойная и лимонная кислоты и вспомогательные вещества гелевой основы. Терапевтическое действие препарата ВИФЕРОН® обеспечивается не только входящим в его состав рекомбинантным ИФН-альфа-2b, но и всем комплексом. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса независимо от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мемб-

ран. В результате нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепторами к ИФН, нарушается передача сигналов внутрь клетки. Кроме того, на фоне повышения проницаемости мембран лизосом, вызванного вирусами и усилением ПОЛ, ускоряется выход клеточных лизосомальных протеаз. В итоге повышается протеолитическая активность плазмы крови и создаются условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН.

Входящие в состав препарата ВИФЕРОН® мембраностабилизирующие компоненты – антиоксиданты витамины Е и С оказывают нормализующий эффект на соотношение ПОЛ/АОА в плазме крови и препятствуют ускоренной инактивации и катаболизму ИФН, тем самым повышая в 10–14 раз противовирусную активность рекомбинантного ИФН-альфа-2b.

Результаты исследований позволяют утверждать об отсутствии образования антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного ИФН-альфа-2b. Одним из современных препаратов этого ряда является ВИФЕРОН® гель – лекарственная форма, разработанная ООО «ФЕРОН» (Россия). Это комплексный препарат, в состав которого входят ИФН человеческий рекомбинантный альфа-2b, мембраностабилизирующие компоненты и основа. Природный антиоксидант витамин Е и его синергисты – лимонная и бензойная кислоты, метионин способствуют стабилизации клеточных мембран. Гелевая основа обеспечивает пролонгированное действие препарата, образует защитную пленку, предохраняющую от вторичного инфицирования.

Комплексный состав препарата ВИФЕРОН® гель обуславливает ряд новых качественных характеристик: в присутствии антиоксидантов, лимонной и бензойной кислот специфическая противовирусная активность рекомбинантного ИФН возрастает в десять раз, усиливается его местное иммуномодулирующее действие, увеличивается содержание локально

недидиагностика



образующихся иммуноглобулинов класса А [31–35]. Лекарственная форма в виде геля делает применение препарата простым, безопасным и безболезненным.

Включением препарата ВИФЕРОН® гель в схему терапии ОРВИ сопровождается восстановлением сниженного в начале заболевания у большинства детей содержания секреторного IgA в носовых секретах [36].

Препарат ВИФЕРОН® гель, используемый при ОРВИ у детей для смазывания носовых ходов и миндалин, препарат ВИФЕРОН® в виде суппозитория способствуют сокращению продолжительности всех клинических проявлений инфекционного процесса [33–36].

В целях оптимизации профилактических мероприятий при гриппе и ОРВИ была проведена оценка эпидемиологической и иммунологической эффективности противовирусного препарата ВИФЕРОН® гель в организованных воинских коллективах [37]. Коэффициент эпидемиологической эффективности препарата составил 50,2%, индекс эффективности – 2,0. Зафиксировано снижение заболеваемости бронхитом в 2,1 раза. Препарат повышал общую неспецифическую резистентность организма

и статистически значимо – исходно сниженную индуцированную продукцию ИФН. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал побочных эффектов и аллергических реакций.

Клинический эффект при использовании препарата ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией был сопоставим с эффективностью в группах беременных, получавших ингибиторы нейраминидазы или ВИФЕРОН® в сочетании с ингибиторами нейраминидазы [33, 34].

Результаты многолетних клинических исследований эффективности препаратов ВИФЕРОН®, современные схемы и дозы терапии, применяемые в клинической практике, представлены в работе И.В. Нестеровой [38].

Таким образом, ИФН как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром действия. Многолетней практикой и многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что на фоне применения различных форм препарата ВИФЕРОН® сокращается продолжительность всех клинических проявлений инфекционного процесса, достоверно

уменьшается период выделения вирусных антигенов, восстанавливается функционирование эндогенных ИФН, нормализуется баланс показателей в системе «ПОЛ/АОЗ» и стабилизируется местный и системный иммунитет.

Комплексный состав препарата, включаемого в традиционные программы лечения многих заболеваний, позволяет значительно снижать дозы и длительность курса при проведении антибактериальной и гормональной терапии, уменьшать токсический эффект химиотерапии. Препарат разрешен для использования при таких вирус-ассоциированных заболеваниях, как ОРВИ, вирусные пневмонии, лабиальный и генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, при вирус-ассоциированных гломерулонефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, различных формах эпидемического паротита. Препарат разрешен к применению пациентам всех возрастных категорий, даже недоношенным новорожденным детям (только мазь ВИФЕРОН® назначается с одного года жизни), беременным женщинам с 14 недель гестации, а также в период лактации. *

Литература

1. www.who.int/ru.
2. Острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов, 2014.
3. Шитилов М.В. Грипп и ОРВИ. Семейная медицинская энциклопедия. М.: ЗАО «ИД „Комсомольская правда“», 2014.
4. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
5. Osterholm M.T., Kelley N.S., Sommer A., Belongia E.A. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. № 1. P. 36–44.
6. Manzoli L., Ioannidis J.P., Flacco M.E. et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012. Vol. 8. № 7. P. 851–862.
7. Rose M.A., Zielen S., Baumann U. Mucosal immunity and nasal influenza vaccination // *Expert. Rev. Vaccines.* 2012. Vol. 11. № 5. P. 595–607.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
9. Sanders C.J., Doherty P.C., Thomas P.G. Respiratory epithelial cells in innate immunity to influenza virus infection // *Cell Tissue Res.* 2011. Vol. 343. № 1. P. 13–21.
10. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 1438–1476.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы // *Терапевтический архив.* 2013. Т. 85. № 11. С. 100–108.
12. Treating infectious diseases in a microbial world: report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
13. Smith P.M., Garrett W.S. The gut microbiota and mucosal T cells // *Front. Microbiol.* 2011. Vol. 2. ID 111.
14. Taveniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept) // *Genes Nutr.* 2011. Vol. 6. № 3. P. 261–274.
15. Еришов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
16. Афанасьев С.С., Онищенко Г.Г., Алешкин В.А. и др. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лече-

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Высокая терапевтическая эффективность, обусловленная оригинальной формулой препарата, сочетающей интерферон-α2b и антиоксиданты



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года.
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



- нии и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. М.: Триада-Х, 2005.
17. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1957. Vol. 147. № 927. P. 258–267.
 18. Levy D.E., Marié I.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection // Curr. Opin. Virol. 2011. Vol. 1. № 6. P. 476–486.
 19. Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections // J. Virol. 2010. Vol. 84. № 11. P. 5670–5677.
 20. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000.
 21. Караулов А.В., Калюжин О.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение // Успехи клинической иммунологии и аллергологии / под ред. А.В. Караулова. Т. 1. М.: РАЕН, 2000. С. 193–205.
 22. Калюжин О.В., Понежева Ж.Б., Семенова И.В. и др. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 11. С. 14–20.
 23. García-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses // Virus Res. 2011. Vol. 162. № 1–2. P. 12–18.
 24. Swedan S., Andrews J., Majumdar T. et al. Multiple functional domains and complexes of the two nonstructural proteins of human respiratory syncytial virus contribute to interferon suppression and cellular location // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 19. P. 10090–10100.
 25. Schomacker H., Hebner R.M., Boonyaratanakornkit J. et al. The С proteins of human parainfluenza virus type 1 block IFN signaling by binding and retaining Stat1 in perinuclear aggregates at the late endosome // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 2. P. e28382.
 26. Malinovskaya V.V., Gevorkyan M.G., Borchsh-Kompaniets S.F., Kostyukova N.N. Recombinant interferon in treatment of infectious diseases of central nervous system in newborns // Immunotherapeutic prospects of infectious diseases / Eds. K.N. Masini, W. Lange. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.
 27. Le Page C., Génin P., Baines M.G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // Rev. Immunogenet. 2000. Vol. 2. № 3. P. 374–386.
 28. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.: ИНКО-ТНК, 2005.
 29. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46. № 3. P. 475–483.
 30. Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферонопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии // Детские инфекции. 2017. Т. 16. № 2. С. 50–53.
 31. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93. № 2. С. 62–67.
 32. Солдатова И.Г., Гетия Е.Г., Ашиткова Н.В. и др. Клиническая эффективность препарата Виферон в комплексной терапии пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2007. Т. 86. № 4. С. 17.
 33. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Эффективность и безопасность Виферона в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями // Фарматека. 2017. № 4 (337). С. 54–62.
 34. Лебедев В.В., Малиновская В.В., Зотов С.В. и др. Клиника и результаты лечения гриппа А у беременных // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–6. С. 1182–1186.
 35. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Кытько О.В. и др. Клинический эффект применения препаратов Виферон у беременных с острой респираторной инфекцией // Главный врач Юга России. 2014. № 1 (38). С. 43–44.
 36. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Применение Виферон-геля при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // Педиатр. 2011. Т. 2. № 2. С. 53–60.
 37. Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата «ВИФЕРОН-гель» для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах // Главный врач Юга России. 2010. № 4 (23). С. 41–48.
 38. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // Лечащий врач. 2017. № 9. С. 66–76.

Interferons and Antiviral Immunity

Zh.B. Ponezheva, A.N. Kupchenko, I.V. Mannanova, A.V. Gorelov

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor

Contact person: Zhanna Betovna Ponezheva, doktorim@mail.ru

Interferons are the group of regulatory proteins characterized by the unique ability to suppress virus reproduction without affecting the metabolism of macroorganism cells. One of this drug class representatives appears to be VIFERON®. The drug is allowed for use in acute respiratory viral infections, viral pneumonia, labial and genital herpes, cytomegalovirus and enterovirus infection, virus-associated glomerulonephritis, meningial forms of tick-borne encephalitis, various forms of mumps.

Key words: acute respiratory viral infections, antiviral immunity, interferons, recombinant interferon alpha-2b



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»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

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

Основные темы научной программы

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: здание правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9
административный корпус, 3-й кабинет
телефон: +7 (903) 170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru



Опыт использования рентгеновской компьютерной томографии в диагностике критических врожденных пороков сердца у новорожденных

Г.Э. Сухарева

Адрес для переписки: Галина Эриковна Сухарева, suchareva@mail.ru

Цель – оценить значение рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) с внутривенным контрастированием для дифференциальной диагностики критических врожденных пороков сердца (ВПС) на этапе предоперационной подготовки и выбора хирургической тактики.

Материал и методы. В отделениях Республиканской детской клинической больницы (г. Симферополь) под нашим наблюдением находились 16 новорожденных с критическими ВПС после кардиохирургического лечения. Всем детям проведены общеклиническое обследование, РКТ с внутривенным контрастированием. Использовался 16-срезовый компьютерный томограф Somatom Sensation 16 (Siemens AG, Германия) в комплекте с системами цифровой обработки, рабочими станциями Wizard и Leonardo. Исследование магистральных сосудов сердца проводилось с внутривенным болюсным введением контрастного вещества. Анализ изображений включал изучение анатомии порока по аксиальным томограммам и построение мультипланарных реконструкций.

Результаты. Представлены современные подходы к визуализационной диагностике критических ВПС у новорожденных. Показана роль РКТ с внутривенным контрастированием в диагностике врожденной сердечно-сосудистой патологии. Проведена качественная оценка КТ-ангиографической картины критических ВПС у 16 больных.

Заключение. Как показывает собственный опыт применения РКТ при обследовании новорожденных с критическими ВПС, в отличие от традиционных методик данный метод в большинстве случаев позволяет получить более ценную диагностическую информацию, что определяет его значимость в обследовании детей с ВПС. Речь идет о детализации анатомии порока, достоверных морфометрических показателях, диагностике патологии аорты, легочной артерии, правого желудочка, включая патологию его выводного отдела, для оценки желудочково-артериальных связей и предсердно-желудочковых соединений.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, новорожденные, компьютерная томография

Однако в силу совокупности анатомо-физиологических и функциональных особенностей новорожденных и пациентов раннего возраста достоверная оценка как собственно ВПС, так и патологического фона затруднена. Одним из информативных и малоинвазивных методов исследования является рентгеновская компьютерная томография (РКТ). В настоящее время РКТ не относится к экзотическим методам и ее использование в кардиологической практике – явление не редкое.

Мы оценивали значение РКТ с внутривенным контрастированием для дифференциальной диагностики критических ВПС на этапе предоперационной подготовки и выбора хирургической тактики.

Материал и методы

В отделениях Республиканской детской клинической больницы (г. Симферополь) под нашим наблюдением находились 16 новорожденных с критическими ВПС после хирургического лечения, проведенного в Научно-практическом медицинском центре детской кардиологии и кардиохирургии (г. Киев). Всем детям выполнено общеклиническое обследование. Функциональные методы обследования включали электрокардиограмму (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, ЭхоКГ. Была проведена РКТ с внутривенным контрастированием. Использовался 16-срезовый компьютерный томограф Somatom Sensation 16 (Siemens AG, Германия) в комплекте с системами цифровой обработки, рабочими станциями Wizard и Leonardo. Исследование магистральных сосудов сердца выполнялось с внутривенным болюсным введением контрастного вещества. Все исследования

Хирургия врожденных пороков сердца (ВПС), особенно критических ВПС у новорожденных, направлена на более раннюю диагностику и радикальную коррекцию. Именно поэтому в современной кардиологии и кардиохирургии продолжается поиск высокоинформативных и малоинвазивных методов медицинской визуализации [1–4].



проводились на фоне медикаментозной седатации. Полученные данные обрабатывались на рабочей станции с помощью стандартного пакета программ для графической обработки изображений. Анализ изображений включал изучение анатомии порока по аксиальным томограммам, построение мультипланарных реконструкций [4, 5].

Результаты и обсуждение

У 16 новорожденных с критическими ВПС требовалось уточнение топологии порока при затрудненной эхо-визуализации сердца. Крайняя форма тетрады Фалло с атрезией легочной артерии (ЛА) наблюдалась у 3 (18,7%) детей, критическая коарктация аорты (КоА) – у 6 (37,6%), перерыв дуги аорты – у 2 (12,5%), единственный желудочек сердца (ЕЖС) – у 2 (12,5%), атрезия ЛА – у 3 (18,7%) больных.

Роль РКТ в диагностике такого критического ВПС у новорожденных, как атрезия легочной артерии, переоценить сложно [6–8].

Клинический пример 1. Ребенок М., пять часов жизни, от второй беременности, протекавшей на фоне гипоплазии плаценты, многоводия. Пренатально у плода диагностирован ВПС, однако от дальнейшего обследования в экспертной клинике и родов в условиях родильного дома, приближенных к условиям кардиохирургического центра, семья отказалась. Роды в срок, физиологические. Масса при рождении – 3380 г, состояние по шкале Апгар – 8–9 баллов. С учетом пренатально диагностированного ВПС роды проходили по месту жительства в специализированном родильном доме. Беременная находилась под особым наблюдением акушеров-гинекологов и детских кардиологов, что позволило оперативно перевести новорожденного в реанимационное отделение, поскольку через два часа после рождения состояние ребенка ухудшилось до тяжелого: появился цианоз, сатурация O_2 снизилась до 84%, гипероксидный тест отрицательный. После ЭхоКГ (рис. 1) окончательный диагноз сформулировать не удалось (нельзя исключить атрезия ЛА, I тип (?), общий артериальный ствол, I тип (?)).

В возрасте одних суток ребенка перевели в кардиохирургический центр. Выполненная РКТ позволила определить дальнейшую тактику ведения пациента: атрезия ЛА, I–II тип. Определены четыре большие аортолегочные коллатерали – две к правому и две к левому легкому (рис. 2).

Из-за наличия больших коллатералей экстренное хирургическое вмешательство ребенку не проводилось. *Клинический пример 2.* Ребенок М., первые сутки жизни. Диагноз ВПС (атрезия ЛА) поставлен пренатально. Роды в специализированном родильном доме. В первые сутки переведен в кардиохирургический центр, где для уточнения анатомии и физиологии ВПС была проведена РКТ. Результаты РКТ подтвердили диагноз: атрезия ЛА, II тип (рис. 3). Ребенку в экстренном порядке выполнен правосторонний модифицированный анастомоз Блелока – Тауссиг.

Эти примеры наглядно иллюстрируют, как у двух новорожденных при одинаковом диагнозе «атрезия ЛА» благодаря РКТ, выполненной на этапе предоперационной диагностики, была выбрана различная тактика ведения.

При КоА РКТ позволяет уточнить анатомию порока, визуализировать коллатерали, оценить дугу аорты [6, 8–13]. У шести новорожденных КоА имела критическое течение и требовала неотложной хирургической коррекции (рис. 4).

У одного новорожденного диагностирован перерыв дуги аорты (рис. 5). Ребенок был прооперирован в неонатальном периоде. В настоящее время ему десять месяцев, состояние гемодинамики удовлетворительное.

В двух наблюдениях при ЕЖС в периоде новорожденности диагностирована атрезия ЛА, II тип, потребовавшая неотложной операции.

Клинический пример 3. Ребенок М., 11 лет. Диагноз: heterotaxy syndrome, situs viscerus inversus, asplenia. ЕЖС. Полная атриовентрикулярная коммуникация. Атрезия ЛА, II тип. В возрасте трех недель ребенку выполнили правосторонний анастомоз Блелока – Тауссиг, в возрасте двух лет – двусторонний двунаправленный анастомоз Глена (рис. 6).

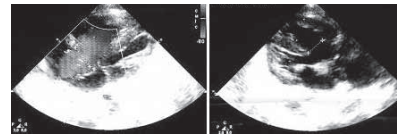


Рис. 1. ЭхоКГ через пять часов после рождения

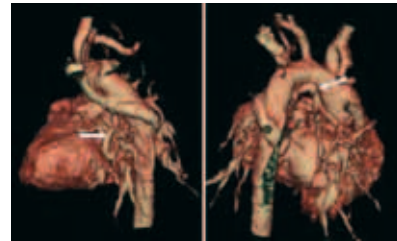


Рис. 2. РКТ с VRT-реконструкцией через двое суток после рождения: большие аорто-легочные коллатерали

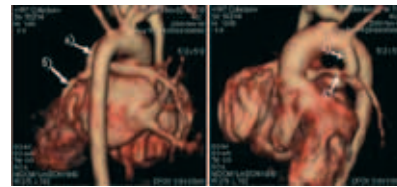


Рис. 3. РКТ с VRT-реконструкцией спустя семь суток после рождения: боталлов проток (а), атрезия ЛА (б)

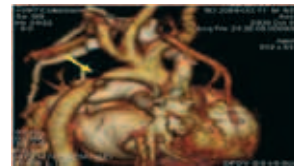


Рис. 4. РКТ с VRT-реконструкцией: критическая КоА



Рис. 5. РКТ с VRT-реконструкцией на десятые сутки жизни: перерыв дуги аорты, aberrantная (ретроэзофагальная) правая подключичная артерия (б), артериальный проток (а)

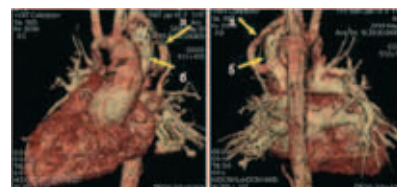


Рис. 6. РКТ с VRT-реконструкцией при ЕЖС: состояние после наложения лево- и правостороннего анастомоза Блелока – Тауссиг (а), двунаправленного, двустороннего анастомоза Глена (б)

**Заключение**

Наш опыт применения РКТ при обследовании новорожденных с критическими ВПС показывает, что в отличие от традиционных методик данный метод в большинстве случа-

ев позволяет получить более ценную диагностическую информацию, что определяет его значимость в обследовании детей с ВПС. Это касается детализации анатомии порока, достоверных морфометрических показателей,

диагностики патологии аорты, легочной артерии, правого желудочка, включая патологию его выводного отдела, для оценки желудочково-артериальных связей и предсердно-желудочковых соединений. *

Литература

1. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография – основа мощи современной рентгенологии // Медицинская визуализация. 2005. № 6. С. 139–143.
2. Хоффер М. Компьютерная томография: базовое руководство. М.: Медицинская литература, 2006.
3. Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Лучевая диагностика врожденных пороков сердца и сосудов. Этапы эволюции от классической рентгенологии до современных методов компьютерной томографии // Детские болезни сердца и сосудов. 2007. № 3. С. 17–28.
4. Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н. Компьютерная и магнитно-резонансная томография для оценки функции левого желудочка в кардиологической и кардиохирургической практике // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т. 58. № 2. С. 70–79.
5. Келендер В. Компьютерная томография. Основы, техника, качество изображений и области клинического использования. М.: Техносфера, 2006.
6. Коков А.Н., Семенов С.Е., Масенко В.Л. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей первых лет жизни // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. № 4. С. 42–49.
7. Сухарева Г.Э., Емец И.Н., Каладзе Н.Н. и др. Роль современных методов визуализации в диагностике сложных врожденных пороков сердца у детей // Здоровье ребенка. 2010. № 1 (22). С. 43–50.
8. Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А. Неинвазивная лучевая диагностика в современной кардиохирургической клинике // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016. № 3. С. 124–134.
9. Баязитова Ж.К., Тубина А.В., Аккаирова М.К. и др. Клинико-инструментальная диагностика врожденных пороков сердца у доношенных новорожденных в ранний неонатальный период (анализ истории развития) // Медицина и экология. 2016. № 3. С. 124–129.
10. Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностическом алгоритме врожденных пороков сердца: что? когда? кому? – «за» и «против» // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. № 3. С. 4–13.
11. Kawano T, Ishii M., Takagi J. et al. Three-dimensional helical computed tomographic angiography in neonates and infants with complex congenital heart disease // Am. Heart J. 2000. Vol. 139. № 4. P. 654–660.
12. Bean M.J., Panu H., Fishman E.K. Three-dimensional computed tomographic imaging of complex congenital cardiovascular abnormalities // J. Comput. Assist. Tomogr. 2005. Vol. 29. № 6. P. 721–724.
13. Cademartiri F. Cardiac CT: the missing piece of the puzzle // Eur. Radiol. 2009. Vol. 19. № 11. P. 2584–2585.

Experience of Using X-Ray Computed Tomography in Diagnosis of Critical Congenital Heart Defects in Newborns

G.E. Sukhareva

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Contact person: Galina Erikovna Sukhareva, suchareva@mail.ru

Objective – to assess the value of X-ray computed tomography with intravenous contrast agents for differential diagnosis of critical congenital heart defects at the stage of preoperative preparation and choice of surgical procedure.

Material and methods. We observed 16 newborns with critical congenital heart defects who underwent cardiocirculatory treatment at our departments of the Republican Children Clinical Hospital (Simferopol). The babies had X-ray computed tomography with intravenous contrast agents with 16-slice Siemens SOMATOM Sensation 16 CT scanner (Germany) complete with digital processing systems, workstations Wizard and Leonardo. In our observations, the great blood vessels of the heart were examined with intravenous bolus injection of contrast medium. The analysis included the study of anatomy of the heart damaged by heart defects based on tomographic images, as well as using multi-planar reconstruction techniques.

Results. The article presents modern approaches to visual diagnosis of critical congenital heart defects in newborns. The role of X-ray computed tomography with intravenous contrast agents in the diagnosis of congenital cardiovascular pathology has been shown and a qualitative evaluation of CT angiographic manifestations of critical congenital heart defects in 16 patients was performed.

Conclusion. Our experience of using X-ray computed tomography to examine newborns with critical congenital heart defects proves that in most cases this technique can provide more valuable diagnostic information than traditional methods, which determines its significance in examining children with congenital heart defects. It concerns detailed anatomy of the heart in heart defect, reliable morphometric parameters, diagnosis of pathology of the aorta, pulmonary artery, right ventricle, including the pathology of its outlet portion, to evaluate ventriculoarterial and atrioventricular connections.

Key words: congenital heart defects, newborns, computed tomography



Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2018»



Уважаемые коллеги!

13–15 декабря 2018 года в Москве будет проходить юбилейный X Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2018»

Организаторами конгресса «Детская кардиология – 2018» являются Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» и Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова при поддержке секции «Неонатальная кардиохирургия» Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Целью проведения конгресса являются объединение усилий специалистов различного профиля, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста. Программа конгресса станет весомым дополнением к образовательным программам для молодых специалистов, медицинских сестер и студентов медицинских вузов. Планируются лекции экспертов, презентации детских кардиологических и кардиохирургических клиник России, сессии рабочих групп по обсуждению клинических рекомендаций, вопросам организации детской кардиологической службы, анализу и планированию научных исследований в области детской кардиологии.

Тематика конгресса «Детская кардиология – 2018»

1. Врожденные пороки сердца – от кардиологии до кардиохирургии
2. Болезни миокарда у детей
3. Хроническая сердечная недостаточность
4. Внезапная сердечная смерть у лиц молодого возраста
5. Легочная гипертензия у детей – перспективы лечения
6. Современные методы диагностики в детской кардиологии
7. Профилактическая медицина и реабилитация
8. Организация специализированной медицинской помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями
9. Образовательные программы по детской кардиологии

Срок представления тезисов и заявок на участие – до 1 сентября 2018 г.

Форма заявки на участие доступна на сайте Ассоциации детских кардиологов России cardio-rus.ru

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2018»

Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Телефон: (495) 483-21-01

Сайт: www.cardio-rus.ru

E-mail: cardio-congress-2018@pedklin.ru



Особенности клинического течения гастродуоденальной патологии у доношенных и недоношенных детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы

Р.М. Манапова, А.М. Алискандиев, З.А. Курбанова

Адрес для переписки: Рената Магомедовна Манапова, renata6515@mail.ru

По данным разных авторов, частота перинатальных поражений у недоношенных с экстремально низкой массой тела колеблется от 15–60 до 65–85%. Более 30% всех форм хронической патологии взрослых имеют свои истоки в детском возрасте, и началом многих из них являются вегето-висцеральные дисфункции на фоне перинатальной патологии центральной нервной системы. Недостаточно изученными остаются вопросы влияния хронической гипоксии на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта недоношенного ребенка, а также взаимосвязи между поражением центральной нервной системы и нарушением со стороны желудочно-кишечного тракта. Фундаментальное изучение этих вопросов поможет разработать методы профилактики заболеваний органов пищеварения в старшем возрасте.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, перинатальное поражение центральной нервной системы, доношенные, недоношенные

Введение

По данным отечественных и зарубежных исследователей, до 85% заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлены нерациональным питанием в грудном возрасте [1]. Как известно, оптимальным продуктом питания для новорожденного является материнское молоко

[2]. Сбалансированный по микро- и макроэлементам, белкам, жирам и углеводам состав грудного молока обеспечивает полноценный рост и развитие ребенка.

Целью нашего исследования стало изучение клинического течения гастродуоденальной патологии у доношенных и недоношенных детей с перинатальным пораже-

нием центральной нервной системы (ПП ЦНС) в зависимости от способа кормления.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Республиканской детской клинической больницы и детской клинической больницы № 1 г. Махачкалы. В основу исследования легли результаты проспективного клинического обследования 155 детей. Первую группу составили 60 доношенных детей с ПП ЦНС и гастродуоденальной патологией. Во вторую группу вошли 45 недоношенных детей с ПП ЦНС и гастродуоденальной патологией. Третью (контрольную) группу представляли 50 доношенных, относительно здоровых новорожденных. Для изучения факторов риска развития гастродуоденальной патологии и перинатального поражения ЦНС были составлены карты-опросники, которые заполнялись при беседе с родителями детей.

Критерием включения детей в исследование служило наличие ПП ЦНС и гастродуоденальной патологии воспалительного характера. В исследование не



включались дети с врожденными пороками развития ЦНС и внутренних органов, аутоиммунными и инфекционными воспалительными заболеваниями других органов, установленными в течение двух месяцев, предшествовавших обследованию.

При статистической обработке полученных данных использовались общепринятые методы вариационной статистики. Достоверность статистических различий оценивали параметрическими и непараметрическими методами с помощью критериев Стьюдента (t), Манна – Уитни, Уилкоксона. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95%. Для оценки специфичности разработанного нами оригинального опросника для выявления гастродуоденальной патологии и ПП ЦНС проводили корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Считается, что сразу после родов в родильном зале новорожденные должны быть приложены к материнской груди. Именно такие дети составили контрольную группу. Исследуемые новорожденные первой и второй групп после рождения находились в состоянии тяжелой асфиксии и не могли быть приложены к груди в родильном зале.

С учетом тяжести состояния все пациенты с ПП ЦНС первой и второй групп получали питание (пастеризованное донорское молоко или детские молочные смеси) через назогастральный зонд. На естественное вскармливание детей первой группы переводили в возрасте трех-четырёх недель, детей второй группы вследствие недоношенности и отсутствия сосательного рефлекса чуть позже – в возрасте одного – полутора месяцев, но с использованием материнского молока. Схема питания соответствовала тяжести состояния новорожденных и степени доношенности.

Не исключено, что один из факторов риска развития воспалительных заболеваний ЖКТ у таких

Таблица 1. Длительность естественного вскармливания детей в грудном возрасте

Группа	Возраст		
	0–3 месяца	4–6 месяцев	7 месяцев – 1 год
Первая: доношенные дети (n = 60)	37 (35,2%)	18 (17,1%)	10 (9,5%)
Вторая: недоношенные (n = 45)	23 (21,9%)	14 (13,3%)	6 (5,7%)
Контрольная (n = 50)	50 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.

Таблица 2. Показания для парентерального питания новорожденных

Показания для парентерального питания новорожденных	Первая группа (доношенные) (n = 60)	Вторая группа (недоношенные) (n = 45)	Контрольная группа (n = 50)
Кишечная непроходимость	2 (1,9%)	–	–
Невозможность введения зонда для энтерального питания	3 (2,8%)	1 (0,9%)	–
Язвенно-некротизирующий энтероколит	2 (1,9%)	1 (0,9%)	–
Респираторный дистресс-синдром	4 (3,8%)	16 (15,2%)	–
Экстремально низкая масса тела	–	8 (7,6%)	–
Выраженная белково-энергетическая недостаточность	2 (1,9%)	5 (4,7%)	–

детей – частое введение назогастрального зонда в желудок, использование донорского молока или адаптированных смесей.

Нами была проанализирована длительность естественного вскармливания детей с ПП ЦНС и гастродуоденальной патологией (табл. 1).

По нашим данным, естественное вскармливание получали только 15 (14,3%) пациентов первой и второй групп. Детей, совсем не получавших грудное молоко, в первой группе насчитывалось 25%, во второй – 8%. 98% детей контрольной группы находились на естественном вскармливании ($p > 0,05$ по сравнению с первой и второй группами).

Надо отметить, что у детей первой и второй групп, не получавших естественного вскармливания или получавших его непродолжительный период времени, воспалительные заболевания ЖКТ начинались с раннего грудного возраста, то есть с одного месяца жизни. Напротив, у детей, находившихся на естественном вскармливании, заболевания ЖКТ регистрировались с шестого-седьмого месяца жизни.

С учетом тяжести состояния в период новорожденности па-

рентеральное питание получали 8 (7,6%) детей первой и 6 (5,7%) детей второй группы.

В таблице 2 перечислены показания для парентерального питания новорожденных с ПП ЦНС.

Как известно, парентеральное питание, являющееся составной частью интенсивной нутритивной поддерживающей инфузионной терапии, новорожденные получают крайне редко – по определенным показаниям.

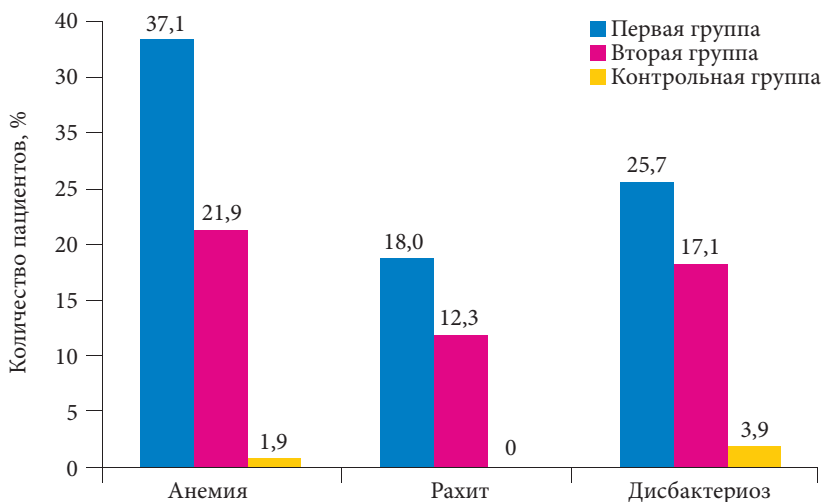
По мере улучшения состояния детей постепенно переводили на парентеральное питание. Сначала постепенно снижали парентеральное и увеличивали энтеральное кормление. Когда количество усвоенного грудного молока при энтеральном введении достигало 15 мл, парентеральное питание прекращали.

При оценке характера искусственного и смешанного вскармливания установлено, что дети первой и второй групп получали адаптированные и неадаптированные молочные смеси. Анализ типа вскармливания младенцев с воспалительными заболеваниями ЖКТ показал, что до 78,3% детей первой и второй групп находились на смешанном и искусственном вскармливании.

**Таблица 3. Сроки введения прикорма у детей с ПП ЦНС и гастродуоденальной патологией**

Группа	Возраст			
	1–2 месяца	3 месяца	4 месяца	5–6 месяцев
Первая (n = 60)	39 (37,1%)	19 (18%)	3 (2,8%)	–
Вторая (n = 45)	27 (25,7%)	15 (14,2%)	3 (2,8%)	–
Контрольная (n = 50)	–	3 (6%)	40 (80%)	7 (14%)

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.

**Рис. 1. Наиболее распространенные заболевания у исследуемых детей****Таблица 4. Клинические проявления гастродуоденальной патологии у детей в возрасте до пяти месяцев**

Группа	Клинические проявления				
	рвота	срыгивания	запор	вздутие живота	боль
Первая (n = 60)	54%	58%	72%	48%	15%
Вторая (n = 45)	35%	35%	38%	67%	22%
Контрольная	1%	3%	4%	3%	1%

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.

Дети, с рождения находившиеся на естественном вскармливании, раньше (с одного месяца) переведены на искусственное и смешанное вскармливание.

Наши результаты подтверждают данные большинства авторов, которые связывают развитие воспалительных процессов ЖКТ с искусственным вскармливанием с рождения или раннего возраста [3]. Возможно, у детей с ПП ЦНС, особенно у недоношенных, имеют место нарушения функционирования ферментных систем ЖКТ, что приводит к воспалительным процессам слизистой оболочки пищеварительного тракта [4–6].

По данным большинства авторов, особая роль в становлении функции пищеварительного тракта у детей раннего возраста принадлежит своевременному введению прикорма [3, 7].

Согласно проанализированным нами данным о сроках введения прикорма (табл. 3), детям с ПП ЦНС и гастродуоденальной патологией прикорм вводили ранее четырех месяцев (оптимальный срок, рекомендованный Институтом питания РАН). Сроки введения прикорма чаще нарушались в группе недоношенных – 27 (25,7%) случаев. Данные литературы свидетельствуют о том, что у матерей на

фоне стресса (преждевременные роды, наличие акушерской и экстрагенитальной патологии) лактационная функция снижается [8]. Возможно, отсутствием или снижением лактационной функции у матерей детей второй группы обусловлены использование донорского пастеризованного молока и раннее введение прикорма.

Помимо тяжести состояния и наличия тяжелой неврологической симптоматики у исследуемых детей имел место отягощенный преморбидный фон. У 23 (21,9%) детей первой группы и 32 (30,4%) детей второй группы выявлено сочетание заболеваний патологического фона, что скорее всего стало следствием заболеваний верхних отделов ЖКТ и усугубляло гастроинтестинальные нарушения. В первой группе анемия зафиксирована у 39 (37,1%), рахит – у 19 (18%), дисбактериоз – у 27 (25,7%). Во второй группе эти показатели составили 23 (21,9%), 13 (12,3%) и 18 (17,1%) соответственно (рис. 1). Не исключено, что указанные заболевания стали следствием гастродуоденальной патологии, что в свою очередь усугубило течение основного заболевания. Наличие большого процента таких дефицитных состояний, как анемия и рахит, у детей с расстройствами пищеварения вполне объяснимо нарушением всасывания и избыточными потерями патогенетически значимых макроэлементов. Гастроинтестинальные нарушения стали причиной развития хронических расстройств питания: гипотрофия 1–2-й степени выявлена у 14% детей первой группы и у 25% – второй.

У недоношенных симптомы гастроинтестинальной дисфункции расценивались как признаки морфофункциональной незрелости нервной регуляции органов пищеварения. Данное состояние усугубляет нарушение моторной и переваривающей функций пищеварительного тракта.

По данным отечественных авторов, раннее введение прикорма способно негативно влиять на развитие ребенка. Анализ клинических проявлений гастродуоде-



нальной патологии у детей раннего возраста (до пяти месяцев) с ПП ЦНС показал, что ведущими жалобами были срыгивания – 93% и рвота – 89%. Как известно, синдром срыгивания и рвоты у детей раннего возраста с ПП ЦНС характеризует наличие клинических проявлений и критериев тяжести гипертензивно-гидроцефального синдрома. Однако клинические проявления гастродуоденальной патологии у детей первой и второй групп достоверно отличались ($p < 0,05$) (табл. 4).

Чаще функциональные расстройства эзофагогастродуоденальной зоны встречались у детей первой группы (доношенные) с ПП ЦНС. В этой группе преобладали упорные срыгивания – 58%, запор – 72%, рвота – 54%, реже отмечалась боль – 15%. Эти показатели достоверно отличались от данных второй группы: срыгивания – 35%, запор – 38%, рвота – 35%, боль – 22%.

Вздутие живота регистрировалось во второй группе чаще (67%), чем в первой.

Клинические проявления гастродуоденальной патологии были проанализированы у детей с шести месяцев до года. Полученные данные представлены в табл. 5. Установлено, что с возрастом клинические проявления уменьшались почти в два раза как в первой, так и во второй группе. Но у большинства детей, у которых в возрасте до пяти месяцев наблюдались упорные срыгивания и рвота, в возрасте от шести месяцев до года отмечались болевой синдром и запор: первая группа – 78 и 84%, вторая – 67 и 78% соответственно.

Возможно, возрастные изменения как в слизистой, так и в ферментной системе пищеварительного тракта влияют на трансформацию

Таблица 5. Клинические проявления гастродуоденальной патологии у детей в возрасте от шести месяцев до года

Группа	Клинические проявления				
	рвота	срыгивания	запор	вздутие живота	боль
Первая (n = 60)	23%	32%	84%	12%	78%
Вторая (n = 45)	18%	29%	78%	11%	67%
Контрольная (n = 50)	1%	2%	4%	5%	4%

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.

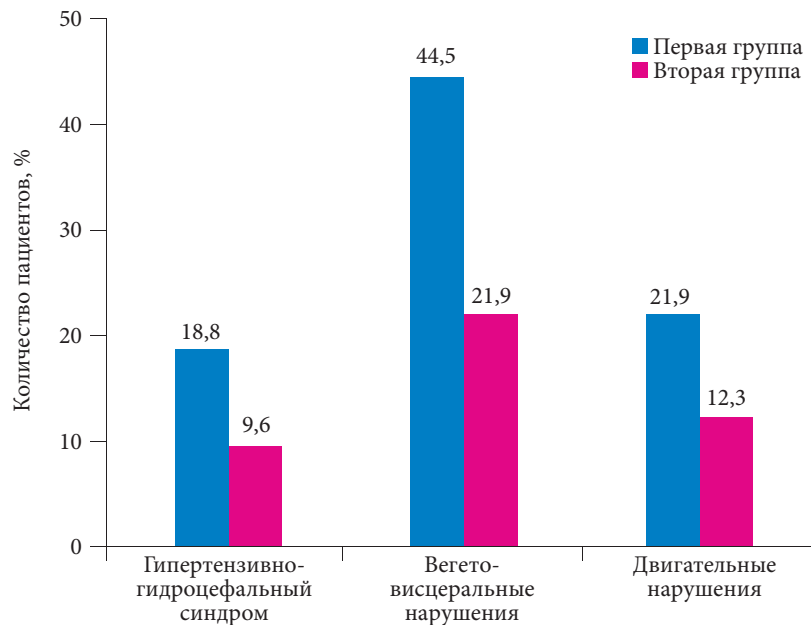


Рис. 2. Характер неврологических нарушений у детей

клинических симптомов гастродуоденальной патологии [9].

Обратите внимание: с возрастом у детей второй группы (недоношенные) клинические проявления гастродуоденальной патологии было намного меньше, чем в первой группе (доношенные), но показатели недостоверны ($p > 0,05$). Дети получали терапию по поводу внутричерепной гипертензии и гидроцефалии, что временно снижало гастроинтерстициальную дисфункцию.

Перинатальное поражение ЦНС чаще является одной из веду-

щих причин развития патологических изменений верхних отделов ЖКТ у детей раннего возраста. По данным наших исследований, у детей первой и второй групп высока частота гипертензивно-гидроцефального синдрома.

В отличие от второй группы в первой достоверно чаще выявлялась неврологическая симптоматика (рис. 2).

Кроме того, установлена зависимость локализации воспалительного поражения ЖКТ от возраста (табл. 6 и 7).

Таблица 6. Локализация воспалительного поражения ЖКТ у детей от нуля до шести месяцев

Группа	Локализация						
	стоматит	эзофагит	гастрит	дуоденит	дискинезия желчевыводящих путей	холецистит	колит
Первая (n = 60)	10 (9,7%)	8 (7,6%)	15 (14,3%)	25 (23%)	40 (37%)	15 (14%)	38 (37%)
Вторая (n = 45)	18 (17%)	12 (11%)	18 (17%)	32 (31%)	37 (36%)	12 (10,3%)	18 (17,1%)
Контрольная (n = 50)	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.



Таблица 7. Локализация воспалительного поражения ЖКТ у детей от шести месяцев до года

Группа	Локализация						
	стоматит	эзофагит	гастрит	дуоденит	дискинезия желчевыводящих путей	холецистит	колит
Первая (n = 60)	23 (22%)	28 (27%)	28 (26%)	12 (11,2%)	13 (12%)	2 (1,7%)	23 (22%)
Вторая (n = 45)	28 (27%)	31 (30%)	32 (31%)	19 (18%)	18 (17%)	4 (3,1%)	12 (12%)
Контрольная (n = 50)	2 (4%)	1 (2%)	2 (4%)	–	–	–	5 (5%)

Примечание. Достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$. Недостоверность различий между первой и второй группами $p > 0,05$.

Выводы

Результаты исследования показали, что воспалительные заболевания ЖКТ у детей с ПП ЦНС независимо от возраста имеют тенденцию к нарастанию. Если в раннем возрасте наблюдаются признаки воспаления верхних отделов ЖКТ, то с возрастом в патологический процесс вовлекаются пищеварительные железы и нижние отделы ЖКТ. Часто

имеют место срыгивания, рвота и боль в животе. Нарушения акта дефекации в виде запора – основное клиническое проявление при патологии ЖКТ – 57% детей первой группы и 70% – второй. Важно, что у детей с запором в анамнезе отмечались упорные срыгивания и рвота в грудном возрасте.

Ведущий клинический синдром у пациентов с воспалительной пато-

логией верхних отделов ЖКТ может указывать на локализацию патологического процесса. Так, абдоминальный болевой синдром у детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы свидетельствует о дистальном поражении верхних отделов пищеварительного тракта. Запор как основная жалоба отмечается только у пациентов с гастродуоденитом. *

Литература

1. Жданова Л.А., Салова М.Н., Рунова О.С., Юхименко Ж.В. Нейросоматический подход к реабилитации детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Вестник Ивановской медицинской академии. 2009. Т. 14. № 3. С. 18–21.
2. Шабалов Н.П. Детская гастроэнтерология. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
3. Беляева И.А. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у грудных детей, родившихся недоношенными // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 56.
4. Морозова Е.А. Отдаленные последствия перинатальной патологии мозга // Детская больница. 2011. № 3. С. 43–49.
5. Яцык Г.В., Беляева И.А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных // Сб. материалов VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». М., 2003.
6. Яцык Г.В., Беляева И.А., Домарева Т.А. Вегето-висцеральные нарушения у недоношенных детей с перинатальным поражением ЦНС // Сб. материалов IX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2004.
7. Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э., Скворцова В.А. Комплексные подходы к лечению и реабилитации детей с дисфункциями желудочно-кишечного тракта // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 3. С. 78–82.
8. Омарова Х.М. Некоторые показатели химического состава молока у многорожавших с варикозной болезнью // Проблемы беременности. 2005. № 10. С. 37–40.
9. Alper A., Hardee S., Rojas-Velasquez D. et al. Prevalence and clinical, endoscopic, and pathological features of duodenitis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2016. Vol. 62. № 2. P. 314–316.

Features of Clinical Currency of Gastroduodenal Pathology in Term and Premature Infants of Different Age from Perinatal Damage of Central Nervous System

R.M. Manapova, A.M. Aliskandiyev, Z.A. Kurbanova

Dagestan State Medical University

Contact person: Renata Magomedovna Manapova, renata6515@mail.ru

The frequency of perinatal lesions in children of the first months of life, according to different authors, varies from 15-60% to 65-85% among infants born to prematurely born with extremely low body weight. It is extremely important that more than 30% of all forms of chronic pathology of adults have their origins in childhood and the beginning of many of them are vegetative-visceral dysfunctions against the background of the perinatal pathology of the central nervous system. The question of the effect of chronic hypoxia on the functional state of the gastrointestinal tract of a premature baby remains insufficiently studied. The identification of the relationship between central nervous system damage and gastrointestinal disturbances would provide a basis for the prevention of diseases of the digestive system at an older age.

Key words: gastroduodenal pathology, perinatal lesion of the central nervous system, full-term, prematurity



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8-10 октября 2018 г.

РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ (РГА) ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТОЙ ОБЪЕДИНЕННОЙ РОССИЙСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДЕЛИ

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин, курс последипломного обучения. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

Особое место будет уделено обсуждению стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология».

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в учебном корпусе № 6 академии, на 460, 220 (2 зала), 180, 160 и 100 человек.

В период проведения гастронедели в учебном корпусе № 6 РАНХиГС будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных медицинских изданий.

Ожидается около 4000 участников из России, стран СНГ, дальнего зарубежья.

Неделя состоится в Москве **с 8 по 10 октября 2018 года**.

Перед неделей **с 5 по 7 октября 2018 года** будет проведена осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания гастронедели свободный

Почтовый адрес для справок, отправки тезисов и регистрационных карт:
Россия, 119146, Москва, а/я 31, "ГАСТРО"

Телефон для справок +7 926 213-25-52

Электронная почта для справок: rga-org@yandex.ru, fin.fin@ru.net

Электронная почта для приема тезисов и регистрационных карт:
rga-org@yandex.ru

Адреса в интернете: <http://www.gastro.ru> , <http://www.liver.ru>



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

Нутритивная недостаточность и принципы ее коррекции у детей с пищевой аллергией. Разбор клинических случаев

М.Г. Ипатова^{1, 2}, Т.А. Филатова^{1, 2}, Е.А. Антонова¹, А.О. Водолазская¹, П.В. Шумилов¹, А.Ю. Щербина³

Адрес для переписки: Мария Георгиевна Ипатова, mariachka1@mail.ru

Питание – основной фактор, определяющий развитие и состояние здоровья ребенка. Для нормального развития детям требуется сбалансированное питание, содержащее достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ. У детей с пищевой аллергией основным лечением является строгая элиминационная диета с исключением из рациона питания причинно-значимых продуктов, что может приводить к развитию нутритивной недостаточности и дефицитным состояниям различной степени тяжести. В статье описаны два клинических наблюдения нутритивной недостаточности у детей на фоне строгой несбалансированной элиминационной диеты и их коррекция с помощью лечебного питания.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, белок коровьего молока, нутритивная недостаточность, лечебное питание, Неокейт LCP, Неокейт Джуниор

Введение

В 2007 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально признала, что аллергия стала экологической эпидемией № 1, с которой сталкиваются дети развитых стран [1]. По данным Всемирной аллергологической организации [2], аллергией к белкам коровьего молока (БКМ) страдают до 4,9% детей, однако, по данным других исследований, ее распространенность в десять и более раз выше [3, 4]. Несмотря на проведение ряда эпидемиологических исследований, истинное количество детей с пищевой аллергией, в том числе в России, остается неизвестным. Чаще всего пищевую аллергию вызывают восемь продуктов: молоко, куриное яйцо, пшеница, соя, орехи, арахис, рыба и морепродукты.

По данным метаанализа 2007 г., распространенность пищевой аллергии на молоко варьируется от 1,2 до 17%, на яйцо – до 7%, арахис и рыбу – до 2%, моллюсков – до 10%, любую другую пищу – от 3 до 35% [4].

У детей первого года жизни главными причинно-значимыми аллергенами служат БКМ. Аллергия к БКМ может развиваться у детей, находящихся как на смешанном/искусственном, так и на грудном вскармливании, в результате иммуноопосредованной реакции на один или несколько антигенов коровьего молока [5]. После введения прикорма помимо БКМ клинически значимыми аллергенами являются яйцо и глютенсодержащие продукты. Важное практическое значение для детей более старшего возраста

имеют перекрестные аллергические реакции на различные пищевые продукты и иные аллергены (в основном пыльцевые и эпидермальные), сходные по структуре антигенов, входящих в их состав. Ярким примером у детей первого года служит перекрестная аллергия к БКМ и белкам козьего молока и сои, которая составляет до 90–98% [6–8]. Следовательно, переводить ребенка с аллергией к БКМ на смесь на основе козьего или соевого молока нецелесообразно.

У детей с сенсibilизацией к пыльце березы перекрестную аллергию могут вызвать такие продукты, как яблоко, вишня, персик, абрикос, слива, орехи. При аллергии на подсолнечник и другие сложноцветные отмечается пищевая аллергия на подсолнечное масло. Таким образом, детям с пыльцевой и пищевой сенсibilизацией требуется еще более строгая элиминационная диета, которая может привести к развитию нутритивной недостаточности и гиповитаминозным состояниям [9]. В исследовании R. Meyer было показано, что дети с пищевой аллергией, которые на фоне элиминационной диеты не получали специализированного лечебного питания или витаминно-минеральных добавок, имели высокий риск развития дефицита микронутриентов, в частности витамина D, кальция, цинка и селена. Анализ нутритивного и микроэлементного статуса у детей (n = 54) до двух лет с пищевой аллергией выявил, что у 74,4% детей, не по-



лучавших лечебного питания, наблюдался дефицит микронутриентов, в то время как среди детей, получавших лечебное питание, дефицитные состояния были лишь у 17% [9].

В исследовании, проведенном в НИИ питания РАМН (2016), у всех пациентов с пищевой аллергией ($n = 97$) выявлен дефицит энергетической ценности рациона, связанный с элиминационной диетой или обусловленный нарушением аппетита и абдоминальным болевым синдромом. Дефицит массы тела различной степени тяжести у детей, страдающих пищевой аллергией, наблюдался в 45,4% случаев. На основании полученных данных сделано заключение, что дети с пищевой аллергией получают несбалансированный рацион питания и составляют группу риска по задержке физического развития [10].

На основании вышеизложенного нами проведен анализ историй болезни детей, поступивших в Детскую городскую клиническую больницу (ДГКБ) № 13 им. Н.Ф. Филатова с различными проявлениями аллергических заболеваний, за 2016–2017 гг. Нами было обследовано 216 детей в возрасте от трех месяцев до 16 лет, из них 95 (44%) мальчиков, 121 (56%) девочка. У 121 (56%) обследованного ребенка кроме жалоб на симптомы со стороны пищеварительного тракта (боли в животе, запор, неоформленный стул, слизь, кровь в стуле) отмечались симптомы поражения кожи в виде атопического дерматита, ксероза.

При обследовании у 36,8% детей ($n = 21$) до трех лет были выявлены специфические IgE-антитела к пищевым продуктам, в то время как среди детей старше трех лет специфические IgE-антитела выявлены у 65,4% ($n = 104$). Повышение уровня IgE-антител на один продукт наблюдалось лишь у 26 (20,8%) пациентов, у 32 (25,6%) – на два продукта, у большинства детей (53,6%) – на три продукта и более. Наиболее значимыми аллергенами были БКМ, яйцо, глютен, а у детей с аллергической реакцией на березу в виде поллиноза и аллергического риноконъюнктивита – яблоко. У 18,1% ($n = 39$) исследуемой группы обнаружено повышение IgG к глютену в два раза и более. В ряде случаев при отрицательных резуль-

татах лабораторных тестов диагноз «пищевая аллергия» устанавливался на основании аллергологического анамнеза и купирования симптомов на фоне элиминационной диеты [11]. У большинства детей (54,6%) обращало на себя внимание наличие клинических и лабораторных показателей белково-энергетической недостаточности (БЭН) 1–3-й степени и дефицита микроэлементов. Наиболее частыми изменениями в лабораторных методах исследования были анемия 1–2-й степени – 10,2%, снижение сывороточного железа – 17,6%, снижение общего белка ниже референсных значений – 7,9%, гипохолестеринемия – 19,9%, снижение ионизированного кальция – 22,7%, дефицит витамина D₃ – 26,8% случаев.

После получения результатов обследования детям с пищевой аллергией и БЭН различной степени тяжести была назначена элиминационная диета с введением в рацион продуктов лечебного питания на основе глубоко гидролизованного белка коровьего молока или смеси на основе аминокислот. Родителям рекомендовано ведение пищевого дневника для оценки кожных проявлений, характера стула, прибавки массы тела. Дети были осмотрены в динамике через три и 12 месяцев. Было отмечено клиническое улучшение у 84,3% пациентов в виде купирования кожных проявлений и нормализации функций пищеварительного тракта; улучшения, а в дальнейшем нормализации нутритивного статуса детей; снижения уровней специфических IgE-антител к выявленным пищевым продуктам. В настоящее время основным методом лечения аллергии к БКМ является правильная элиминационная диетотерапия. В случае выявления аллергии к БКМ у детей первого года жизни, находящихся на естественном вскармливании, учитывая уникальные свойства материнского молока, необходимо сохранить его в питании ребенка в максимальном объеме. Кормящей женщине назначают гипоаллергенную диету, при этом степень ограничений носит индивидуальный характер и зависит от аллергической патологии ребенка и матери. При исключении молочных продуктов из рациона питания кормящей женщины необходимы адек-

ватная их замена и дополнительное назначение препаратов кальция [12]. При смешанном или искусственном вскармливании молочная смесь должна быть заменена на лечебную на основе высокогидролизованного белка или аминокислот. Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние ребенка не улучшается в течение двух недель, рекомендуется перевод на аминокислотные смеси [2, 13].

Показаниями для назначения смеси на основе аминокислот в качестве первой линии служат: аллергия к БКМ, протекающая с мальнутрицией и/или задержкой физического развития и/или трудностями во время кормления и/или тяжелым течением атопического дерматита, поливалентная пищевая аллергия, анафилаксия, тяжелые формы не-IgE-зависимой аллергии к БКМ (аллергический эозинофильный эзофагит, индуцированная БКМ энтеропатия, индуцированный пищевыми белками энтероколит), а также симптомы аллергии или тяжелого атопического дерматита у детей на исключительно грудном вскармливании [11].

Следует помнить, что все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей (таблица).

Длительность элиминационной диеты у детей с пищевой аллергией индивидуальна. Минимальная продолжительность строгой элиминационной диеты – не менее шести месяцев, в тяжелых случаях – не менее 12–18 месяцев с обязательным включением в рацион продуктов лечебного питания [11].

В подтверждение важной роли лечебного питания у детей с пищевой аллергией приводим два клинических наблюдения.

Клинический пример 1

Мальчик И. в возрасте трех лет впервые госпитализирован в стационар дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова с жалобами на боли в животе, неоформленный стул до трех-четырех раз, кожные высыпания, плохую прибавку в массе тела.

недуга



Химический состав и энергетическая ценность лечебных смесей на основе аминокислот и высокогидролизированных молочных белков (на 100 мл готовой смеси)

Название	Компания-производитель, страна	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Энергетическая ценность, ккал
<i>Смеси на основе аминокислот, на 100 мл готовой смеси</i>					
Неокейт LCP (до года)	«Нутриция Эдванс», Великобритания	1,8	3,4	7,2	67
Нутрилон аминокислоты (до года)	«Нутриция», Нидерланды	1,8	3,4	7,2	67
Альфаре Амино (до года)	«Нестле», Швейцария	1,9	3,4	7,9	70
Неокейт Джуниор (от года до 10 лет)	«Нутриция Эдванс», Великобритания	2,8	4,6	11,8	100
<i>Высокогидролизированные смеси на основе белков молочной сыворотки, на 100 мл готовой смеси</i>					
Пептикейт	«Нутриция Эдванс», Нидерланды	1,8	3,4	7,0	66
Нутрилон Пепти Гастро (до года)	«Нутриция», Нидерланды	1,8	3,4	7,0	66
Альфаре (до года)	«Нестле», Нидерланды	2,1	3,56	6,67	70
Альфаре Аллерджи (до года)	«Нестле», Нидерланды	1,7	3,4	7,3	67
Нутрилак Пептиди СЦТ (до года)	«Инфаприм», Россия	1,9	3,5	6,7	66
Фрисолак Голд Пеп (до года)	«Фрисланд Кампина», Нидерланды	1,6	3,5	7,0	66
<i>Высокогидролизированные смеси на основе казеина, на 100 мл готовой смеси</i>					
Фрисолак Голд Пеп АС (до года)	«Фрисланд Кампина», Нидерланды	1,6	3,5	7,2	66
Симилак Алиментум (до года)	«Эбботт Нутришн», США	1,86	3,75	6,62	67,6

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Мать во время беременности постоянно получала гормональную терапию препаратами прогестерона и два курса антибактериальной терапии. Роды на 40-й неделе беременности путем кесарева сечения. При рождении масса тела – 3220 г, длина – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. В раннем неонатальном периоде (в родильном доме) после кормлений молочной смесью отмечалось выраженное беспокойство. Выписан из родильного дома на пятый день с массой тела 3100 г. С рождения ребенок находился на смешанном вскармливании (грудное молоко + молочная смесь). У ребенка с рождения отмечались жалобы на беспокойство, возникающее после каждого кормления, вздутие живота, колики, жидкий стул со слизью. За первый месяц прибавка массы составила 200 г. С первого месяца отмечались гипохромная анемия, нейтропения, по поводу которых ребенок получал препараты железа, фолиевой кислоты. Проявления аллергического дерматита возникли в возрасте двух месяцев в виде папулезных высыпаний на щеках, шеи, заушной области. С четырех-пяти месяцев высыпания приобрели распространенный характер, сопровождалась зудом. Педиатром рекомендован перевод ребенка на высокогидролизированную смесь на основе белков молочной сыворотки (Пептикейт) и исключение из рациона матери молока и молочных продуктов. На фоне

коррекции питания интенсивность и распространенность аллергических высыпаний у ребенка были полностью купированы. При введении блюд прикорма (говядина, яблочный сок, овсяная каша) проявления дерматита рецидивировали. После года родители самостоятельно отменили высокогидролизированную смесь на основе белков молочной сыворотки и перевели ребенка на общий стол.

Ухудшение состояния в виде обострения аллергического дерматита отмечалось у мальчика в возрасте одного года одного месяца на введение овсяной каши (эритематозно-уртикарные элементы на лице, туловище, конечностях с выраженным зудом). Ребенок получал курсы антигистаминных препаратов с использованием средств наружной терапии. Заболевание приобрело волнообразный характер с рецидивами высыпаний и симптомами поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, неустойчивого характера стула со слизью.

В один год восемь месяцев ребенок переведен на строгую элиминационную диету с исключением выявленных причинно-значимых аллергенов (молоко, говядина, яйцо, курица, овсянка) – с улучшением. При попытке ввести в рацион отварную телятину в возрасте двух лет семи месяцев наблюдалось резкое ухудшение состояния с рецидивом распространенного атопического дерматита, болями в животе. В связи с нестрогим соблюдением элиминационной диеты

проводимая в амбулаторных условиях терапия с применением антигистаминных препаратов, сорбентов, средств наружной терапии не дала положительного эффекта.

При обследовании ребенка в возрасте трех лет в рамках дневного стационара на базе ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова уровень общего IgE составил 20,0 МЕ/мл (норма от 0 до 90 МЕ/мл). В копрограмме – умеренная амилорея и стеаторея 2-го типа, единичные лейкоциты и эпителий. В анализе крови на аллергены выявлено повышение специфических IgE-антител к молоку, говядине, курице, яйцу, овсянке. Уровень фекального кальпротектина в пределах референсных значений – 10 мкг/г (норма 0–50 мкг/г). В биохимическом анализе крови – гипопроteinемия до 62 г/л (норма 65–80 г/л), повышение аспаратаминотрансферазы до 49 Ед/л, гипохолестеринемия – 2,9 ммоль/л (норма 3,5–5,2 ммоль/л), снижение креатинина до 35 мкмоль/л (норма 40–66 мкмоль/л). В целиакичной панели отмечалось повышение IgG к глиадину в два раза, остальные показатели были в пределах референсных значений. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, косвенные признаки гастродуоденита. При осмотре обращали на себя внимание бледность и сухость кожных покровов, подкожно-жировая клетчатка слабо выражена. Масса ребенка – 12,1 кг, рост – 87 см. Физическое развитие низкое, гармоничное.



Наследственный анамнез отягощен: у матери боли в животе и кожные высыпания при погрешности в диете, острая крапивница на введение пентаглобина.

Учитывая анамнез заболевания и результаты обследования, ребенку была назначена элиминационная диета с исключением молока и молочных продуктов, говядины, телятины, яйца, курицы, глютенсодержащих продуктов. Для коррекции нутритивного статуса дополнительно рекомендована лечебная смесь на основе аминокислот Неокейт Джуниор для детей от года до десяти лет. Назначена наружная терапия дерматита.

Мальчик был выписан из дневного стационара на 14-й день в удовлетворительном состоянии с прибавкой массы тела 230 г. Рекомендовано продолжить применение лечебной аминокислотной смеси Неокейт Джуниор, соблюдать гипоаллергенную диету не менее чем шесть месяцев. При контрольном обследовании через шесть месяцев выявлено улучшение состояния пациента в виде купирования высыпаний на коже, отсутствия жалоб на боль в животе, нормализации массы тела.

Клинический пример 2

Мальчик А. в возрасте одного года двух месяцев поступил в стационар дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова с жалобами на выраженные высыпания на коже, жирный стул, плохую прибавку массы тела, частые острые респираторные вирусные инфекции.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей физиологично. Роды вторые, самостоятельные, на 41-й неделе, со стимуляцией. При рождении масса – 3400 г, длина – 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Рос и развивался с задержкой физического развития. Грудное вскармливание до 2,5 месяца.

Наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен. *Анамнез болезни:* с рождения у ребенка наблюдался жидкий стул до 10–14 раз в сутки. С трех недель жизни наблюдались аллергические проявления на коже в виде распространенной эритемы, папулезных

высыпаний с эксфолиациями, признаками вторичного инфицирования (рис. 1). Ребенок получал местное лечение (гормональные, антибактериальные, комбинированные препараты, препараты цинка, постоянные средства ухода) и антигистаминные средства без выраженного положительного эффекта. В возрасте 2,5 месяца в связи с отсутствием положительной динамики на фоне гипоаллергенной диеты матери, медикаментозной и местной терапии ребенку на протяжении четырех месяцев проводился подбор смеси на основе глубокого гидролиза (Фрисолак АС, Альфаре, Нутрамиген) – без эффекта, далее мама самостоятельно перевела ребенка на смесь на основе козьего молока – с выраженным ухудшением в виде усиления атопического дерматита, крови в стуле. При обследовании в амбулаторных условиях в копрограмме выявлена выраженная стеаторея 3-го типа, реакция на скрытую кровь резко положительна.

В связи с плохой прибавкой массы тела, частым жидким стулом ребенок в возрасте восьми месяцев был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом: «Синдром нарушенного кишечного всасывания. Пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма. Атопический дерматит, распространенная форма. Гипотрофия 2-й степени». При обследовании: в общем анализе крови выявлена анемия 1-й степени (гемоглобин 94 г/л), агранулоцитоз (абсолютное количество нейтрофилов составило 380 кл). В биохимическом анализе крови отмечался синдром цитолиза до 6 норм, панкреатическая амилаза ниже референсных значений – 8 Ед/л (норма 18–80 Ед/л), гипохолестеринемия до 1,9 ммоль/л. В иммунограмме крови выявлено снижение иммуноглобулинов классов М и G в 1,5 раза. В копрограмме сохранялась выраженная стеаторея 3-го типа. Для исключения муковисцидоза мальчику были проведены анализ кала на эластазу-1 и потовый тест. Панкреатическая эластаза составила 28 мкг/г (норма более 200 мкг/г), результат потового теста был отрицательным. При проведении гастроскопии органи-



Рис. 1. Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое течение, осложненное вторичным инфицированием (возраст – шесть месяцев)

ческой патологии не выявлено. Гистологическое обследование биоптата из тощей кишки – данных о целиакии не получено.

По совокупности результатов полученных обследований (нейтропения, стеаторея, низкое значение эластазы кала, плохая прибавка массы тела) у ребенка был заподозрен синдром Швахмана – Даймонда. При проведении генетического обследования выявлены изменения в нуклеотидной последовательности гена *SBDS* с.183_184delinsCT и с.258+2T>C, характерные для данного синдрома.

В связи с сочетанной патологией (синдром Швахмана, пищевая аллергия и тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение атопического дерматита) ребенку назначены элиминационная диета, смесь на основе глубокого гидролиза сывороточного белка, панкреатические ферменты в минимикросферах, урсодезоксихолевая кислота, антигистаминные препараты, наружная терапия (топические стероидные и комбинированные препараты, цинковая паста) – с нестойким положительным эффектом. При динамическом наблюдении в клиническом анализе крови сохранялась нейтропения, в связи с чем ребенок получал гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) по индивидуальной схеме.

недиагности



С сентября 2016 г. по настоящее время ребенок наблюдается в ДГКБ № 13. При обследовании в 2016 г. у ребенка выявлены высокие титры IgE-антител к БКМ, говядине, кролику, яйцу, курице, сое, кукурузе, рису, пшеничной, ржаной муке, яблоку. В целиакичной панели отмечалось повышение антител к глиадину > 100 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл). В анализе крови на микроэлементы обращало на себя внимание резкое снижение кальция до 1,6 ммоль/л (норма 2,2–2,7 ммоль/л), железа до 4,4 мкмоль/л (норма 9,3–21,5 мкмоль/л), цинка до 3 мкг/мл (норма 5,5–8,0 мкг/мл) и селена до 0,04 мкг/мл (норма 0,07–0,12 мкг/мл). В связи с поливалентной пищевой аллергией и непереносимостью многих продуктов с целью коррекции нутритивного статуса ребенку рекомендована строгая элиминационная диета с применением аминокислотной смеси Неокейт Джуниор до 500 мл/сут в качестве дополнительного источника питания. Данная смесь имеет сбалансированный профиль витаминов и микроэлементов, уровень которых позволяет удовлетворить физиологические потребности детей от года до десяти лет. Мальчик постоянно получал элиминационную диету, смесь Неокейт Джуниор, Г-КСФ, панкреатин в минимикросферах 70 тыс/сут, урсодезоксихолевую кислоту, витаминотерапию, симптоматическое лечение, постоянный уход за кожей.



Рис. 2. Внешний вид ребенка в возрасте двух лет на фоне комплексного лечения

В декабре 2017 г. ребенок находился на контрольном обследовании в стационаре дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. При обследовании отмечалась положительная динамика лабораторных показателей: в общем анализе крови на фоне ГКС-Ф – нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов составило 860–920 кл); в биохимическом анализе крови синдром цитолиза не превышал 2 норм, наблюдалось повышение холестерина до 3,1 ммоль/л. Микроэлементный статус и уровень витамина D₃ были в пределах референсных значений. Общий IgE и эозинофильный катионный протеин также были в пределах референсных значений. В крови на аллергены сохранялось незначительное повышение специфических IgE-антител к яйцу, казеину, бета-лактоглобулину, говядине. Уровень панкреатической эластазы в кале оставался очень низким (30 мкг/г); в копрограмме на фоне приема панкреатина в минимикросферах сохранялась умеренная стеаторея 2-го типа, в связи с чем доза препарата была увеличена до 100 000 ЛЕ/сут. По результатам рентгенографии кистей, костный возраст соответствовал паспортному. При проведении УЗИ органов брюшной полости: сохраняются диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

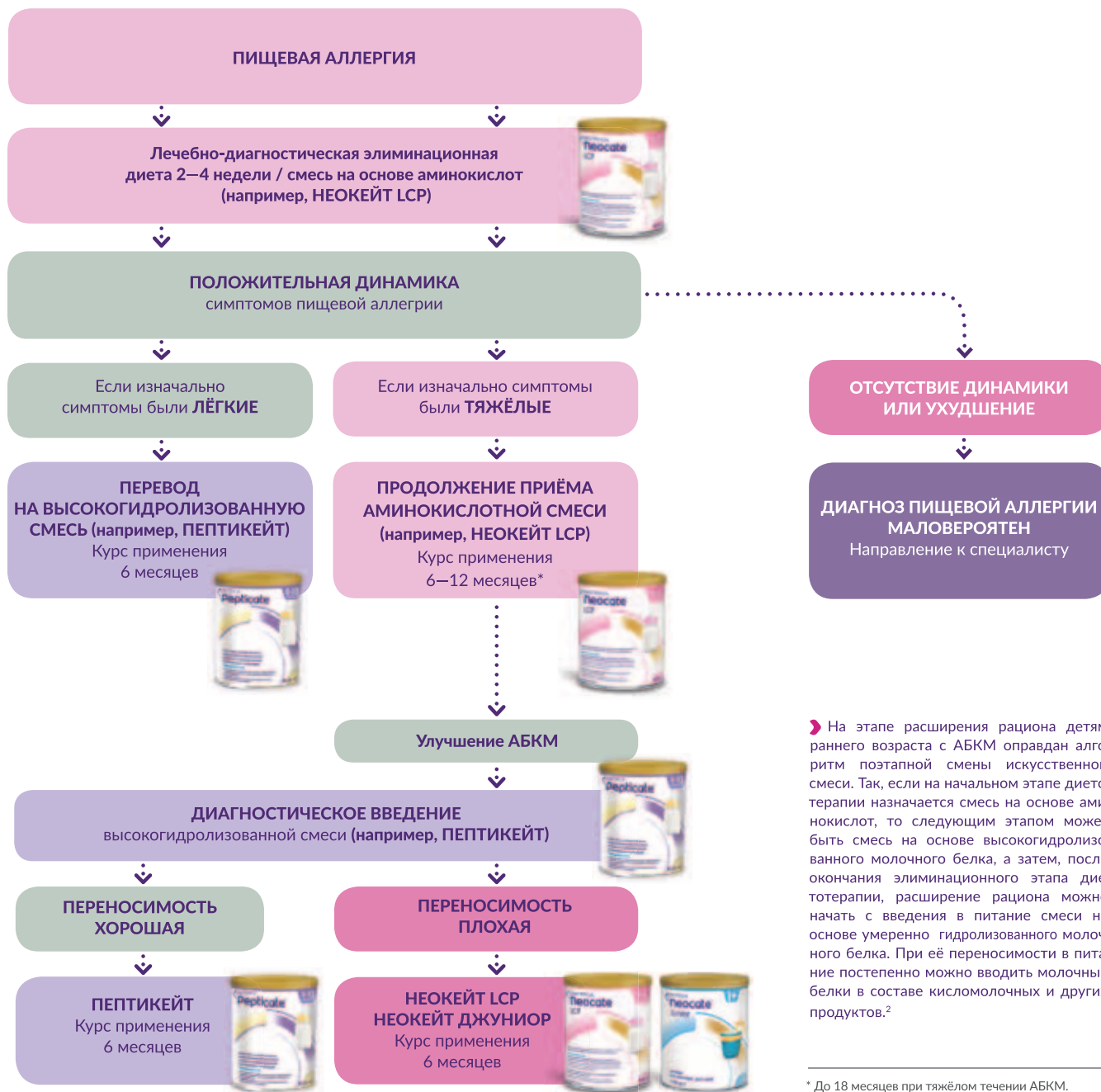
В настоящее время ребенок находится на элиминационной диете, постоянно дополнительно получает смесь Неокейт Джуниор до 400–500 мл/сут, панкреатин в минимикросферах 100 000 ЛЕ/сут, Г-КСФ, урсодезоксихолевую кислоту и дополнительно курсами витамины D₃ и E в связи с более высокой потребностью при синдроме Швахмана – Даймонда в жирорастворимых витаминах. Таким образом, несмотря на наличие у ребенка сопутствующего генетического синдрома, протекающего с тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, включение в комплексную терапию лечебного питания (смесь Неокейт Джуниор) способствовало нормализации массо-ростовых показателей, коррекции дефицитного состояния, улучшению результатов лабораторных методов исследования (рис. 2). В представленных нами клинических случаях обоим детям проводилась диетотерапия с исключением

причинно-значимых аллергенов и медикаментозное лечение, однако выраженная положительная динамика массо-ростовых и лабораторных показателей (нормализация уровня белка, холестерина, микроэлементного статуса и витамина D₃) отмечалась после назначения лечебной смеси на основе аминокислот Неокейт Джуниор (Neocate Junior). Полученные нами данные сходны с результатами проведенного недавно исследования К. Sorensen и соавт. (2017) [14] по оценке влияния смеси Неокейт Джуниор на потребление питательных веществ (макро- и микронутриентов) и массо-ростовые показатели у детей в возрасте одного года и старше с пищевой аллергией. На фоне приема смеси Неокейт Джуниор симптомы аллергии были купированы. Применение смеси Неокейт Джуниор (в среднем 510–540 ккал/сут) способствовало стабильному получению пациентами энергии и белка, а также увеличению поступления в организм микронутриентов (магния, цинка, меди, фолиевой и пантотеновой кислот, витаминов D, C, B₂, B₃ и др.). У большинства детей уровни поступления микронутриентов к четвертой неделе достигли рекомендованных норм в сравнении с исходными значениями, вес и рост достоверно увеличились (p ≤ 0,05). Кроме того, благодаря улучшенным вкусовым характеристикам приверженность лечению составила 92% [11].

Заключение

Пищевая аллергия у детей требует назначения элиминационной диеты, что может приводить к нутритивной недостаточности и дефициту микронутриентов (витаминов и минеральных веществ). Родители нуждаются в четких рекомендациях по соответствующему обеспечению детей с пищевой аллергией всеми необходимыми питательными веществами. При назначении элиминационной диеты с исключением причинно-значимых аллергенов важную роль в диетотерапии ребенка играют лечебные смеси. Детям от года до десяти лет с поливалентной пищевой аллергией для коррекции нутритивного статуса целесообразно назначение смеси Неокейт Джуниор – источника белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных

Алгоритм диагностики и дальнейшая тактика ведения ребёнка с пищевой аллергией¹⁻⁵



▶ На этапе расширения рациона детям раннего возраста с АБКМ оправдан алгоритм поэтапной смены искусственной смеси. Так, если на начальном этапе диетотерапии назначается смесь на основе аминокислот, то следующим этапом может быть смесь на основе высокогидролизованного молочного белка, а затем, после окончания элиминационного этапа диетотерапии, расширение рациона можно начать с введения в питание смеси на основе умеренно гидролизованного молочного белка. При её переносимости в питание постепенно можно вводить молочные белки в составе кисломолочных и других продуктов.²

* До 18 месяцев при тяжёлом течении АБКМ.

1. Kolietzko S. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55(2):221-229. 2. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока. под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. – М.: ПедиатрЪ. 2016. 48 с. 3. Vandenplas Y. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. J Arch Dis Child, 2007; 92: 902-908. 4. Muraro A. et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy, 2014, Aug; 69(8): 1008-1025. 5. Host A. et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Arch Dis Child, 1999; 81: 80-84.

Информация только для специалистов здравоохранения.

Для детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание.

Онлайн: www.nutricia-medical.ru. Тел./факс: +7 (495) 228-33-88. Адрес: ООО «Нутриция Эдванс», 143421, Московская область, Красногорский район, 26-й км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», стр. 1.

реклама

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition



веществ и энергии. Смесь на 100% состоит из свободных аминокислот, что позволяет исключить аллергические реакции. Следует отметить улучшенные вкусовые качества смеси и снижение осмоляльности в целях лучшей переносимости продукта за счет скорректированного химического состава. Данный продукт может быть использован не только при пищевой аллергии, в том числе к БКМ, поливалентной пищевой аллергии, эозинофильном эзо-

фагите, но и при синдроме короткой кишки, мальабсорбции и других патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, когда необходима элементная диета. Смесь может быть использована в качестве единственного источника питания или дополнения к основной диете ребенка. Показаниями к дополнительному питанию специализированными смесями являются любое снижение нормальных (возрастных) прибавок

массы тела/роста, фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля. Своевременная и правильная элиминационная диета с применением специализированных лечебных смесей способствует купированию различных клинических проявлений, нормализации лабораторных показателей, улучшению нутритивного статуса у пациентов с разнообразными клиническими проявлениями пищевой аллергии. *

Литература

1. World Health Organisation. Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach, 2007 // www.who.int.gard/publications/GARD Book 2007.pdf.
2. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H. et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // World Allergy Organ. J. 2010. Vol. 3. № 4. P. 57–161.
3. Venter C., Pereira B., Voigt K. et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life // Allergy. 2008. Vol. 63. № 3. P. 354–359.
4. Rona R.J., Keil T., Summers C. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 3. P. 638–646.
5. De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula // J. Pediatr. 2002. Vol. 141. № 2. P. 271–273.
6. Prosser C., McLaren G., Rutherford R. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula // 11th Asian Congress of Paediatrics. Bangkok, Thailand, 2003.
7. Monaci L., Tregoeat V., van Hengel A.J. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: a review // Eur. Food Res. Technol. 2006. Vol. 223. P. 149–179.
8. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. и др. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. Т. 57. № 4–1. С. 138–145.
9. Meyer R., De Koker C., Dziubak R. et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children // Clin. Transl. Allergy. 2015. Vol. 5. ID11.
10. Тутова О.Н., Таран Н.Н., Строчкова Т.В., Филатова Т.А. Нутритивный статус детей с пищевой аллергией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61. № 4. С. 156.
11. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. М.: ПедиатрЪ, 2016.
12. Мухина Ю.Г., Филатова Т.А., Ипатов М.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста // Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 2. С. 24–30.
13. Moissidis I., Chaidaroon D., Vichyanond P., Bahna S.L. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome) // Pediatr. Allergy Immunol. 2005. Vol. 16. № 6. P. 545–552.
14. Sorensen K., Fry C., Allford A. et al. Longitudinal study shows improved nutrient intakes and growth with an amino acid formula for children ≥1y with cow's milk allergy and related conditions // Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 17–21 June 2017, Helsinki, Finland; Vol. 72, Issue S103.

Nutritional Deficiency and the Principles of Its Correction in Children with Food Allergy. Clinical Cases Analysis

M.G. Ipatova^{1,2}, T.A. Filatova, Ye.A. Antonova¹, A.O. Vodolazskaya¹, P.V. Shumilov¹, A.Yu. Shcherbina³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Filatov Children's City Clinical Hospital № 13, Moscow

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

Contact person: Mariya Georgievna Ipatova, mariachka1@mail.ru

Nutrition is the main factor that determines the development and health of the child. For the normal development, children need the balanced diet containing sufficient amounts of proteins, fats, carbohydrates, vitamins and minerals. In children with food allergy, the main treatment is a strict elimination diet with the exception of causal products from the diet, which can lead to the nutritional deficiency development and deficiency conditions of different levels of severity. The article describes two clinical observed cases of nutritional deficiency in children on the background of a strict unbalanced elimination diet and their correction with the help of therapeutic nutrition.

Key words: children, food allergy, cow's milk protein, nutritional deficiency, nutritional therapy, Neocate LCP, Neocate Junior

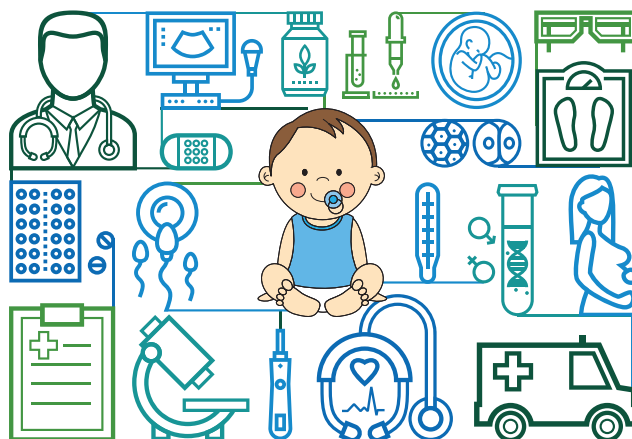
Организатор



Технический
организатор



ОБЩЕСТВО
ПО РАЗВИТИЮ
МЕДИЦИНЫ И
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
ПАРТНЕРСТВО



16-17 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА

XIII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

Актуальные научно-практические вопросы
современной перинатологии

Инновационные методы профилактики, диагностики,
лечения заболеваний

Перспективы развития области и совершенствование
технологий, обмен опытом

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ!

г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 31а, стр. 1
Гостиница «Ренессанс Москва Монарх Центр»

Регистрация на сайте <http://www.raspm.ru> или по почте: info@raspm.ru

Телефон для справок 8 963 961 64 12



Прикорм вчера, сегодня, завтра

Успехи современной педиатрии сделали возможным пересмотр сроков и методов введения прикорма у детей первого года жизни. На симпозиуме эксперты обсудили вопросы влияния генетических факторов на формирование вкусовых предпочтений, новые рекомендации по оптимальным срокам введения прикорма, а также сходства и различия российского и европейского подходов к введению прикорма у детей первого года жизни.



Профессор, д.м.н.
И.Н. Захарова

Существует ли связь между геномом человека и его индивидуальными вкусовыми предпочтениями? Рассмотрению этого вопроса был посвящен доклад заслуженного врача РФ, заведующей кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессора, д.м.н. Ирины Николаевны ЗАХАРОВОЙ.

Известны четыре основных вкуса: сладкий, горький, соленый и кислый. Ощущение сладкого создают сахара, глицерин и аминокислоты (АК). За распознавание горького и сладкого отвечают одни и те же детекторы вкусовых почек – G-белки. Эталоном горечи считается хинин. Горечь воспринимается организмом человека как признак опасности. И это не случайно: многие ядовитые растения горькие на вкус. Вкус «умами» (в переводе с японского «вкусный», «приятный») характе-

Генетика вкуса. Новые данные

рен для белковых продуктов и обусловлен наличием глутаминовой кислоты. В 1980 г. перечень основных вкусов пополнился «умами», поскольку на языке человека был обнаружен глутаматовый рецептор. Глутамат содержится и в ряде натуральных продуктов, таких как сыры пармезан, рокфор, грецкий орех, кокос, брокколи, томаты. В настоящее время для улучшения вкуса во многие пищевые продукты добавляют носитель «умами» – известные пищевые добавки E600–E699. Это небезопасно, поскольку в последние годы с «умами» связывают рост аутизма («глутаматная» гипотеза развития аутизма).

На Востоке к основным вкусам относят также жгучий, носителями которого являются красный и черный перец, редька и горчица. Однако пока ученым не удалось обнаружить рецепторы, распознающие жгучесть, и этот вкус основным не является. К неосновным вкусам относят терпкий (вяжущий), вкус танинов (иногда его называют горьким), жирный, металлический вкус несвернувшейся крови, а также холодящий вкус ментола.

В формировании вкуса участвуют вкусовые рецепторные клетки, расположенные на слизистой оболочке языка, мягкого неба, ротоглотки, гортани, верхней трети пищевода, «датчики» давления вокруг зубов, а также вкусовые рецепторы желудка, кишечника и поджелудочной железы. Значение имеют и не-

рвные волокна, связанные с рецепторными клетками и объединенные в три пучка – VII, IX, X пары нервов, а также центр вкусовых ощущений в постцентральной извилине, островке головного мозга, парагиппокампальной извилине и гиппокампе. Особую роль в восприятии вкуса играет вкусовая почка, в которую попадают растворенные в слюне вещества. Вкусовая почка – структурно-функциональная единица органа вкуса, состоящая из поры, ресничек с рецепторами, эпителия, вкусовых клеток, нервных волокон.

Вкусовые почки расположены главным образом в сосочках языка, а также слизистой оболочке мягкого неба, задней стенки глотки и надгортанника. У маленьких детей вкусовые почки достаточно большие, поэтому в отличие от пожилых у детей вкус обострен. Имеются данные о том, что у пожилых лиц вкусовые почки отмирают, в силу чего еда им часто кажется пресной. Не следует забывать и об эффекте привыкания: со временем острота вкусовых ощущений снижается. Привыкание к сладкому и соленому развивается быстрее, чем к горькому и кислому. Привыкание к горькому повышает чувствительность к кислому и соленому, а адаптация к сладкому обостряет восприятие других вкусов.

Сладкое и «умами» человек распознает с помощью специальных рецепторов GPCR (G protein-coupled receptors), открытых в 1999 г. Помимо вкусовых веществ рецепторы типа



Сателлитный симпозиум АО «ПРОГРЕСС»

GPCR способны распознавать гормоны, нейромедиаторы, пахучие вещества, феромоны.

В отношении горького вкуса, наиболее опасного для человека, обнаружен полиморфизм генов, который определяется различными аминокислотами в позициях 49 (аланин/пролин, A49P), 262 (валин/аланин, V262A) и 296 (изолейцин/валин, I296V). К наиболее распространенным гаплотипам относятся PAV и AVI. Гомозиготные по PAV люди максимально чувствительны к горькому вкусу, а гомозиготные по AVI малочувствительны к нему¹. У гетерозиготных лиц по PAV в процессе приобретения пищевого опыта вкусовые предпочтения могут меняться. Гетерозиготные по аминокислоте пролину и гомозиготные по пролину лица высокочувствительны к горькому вкусу и отдают предпочтение более сладким напиткам и злаковым продуктам. Людям, относящимся к такому типу, вкус, например, шпината, брокколи, кабачков, зеленого чая, сои может казаться горьким.

Формирование и восприятие вкуса зависят от генетики, причем определяющее значение имеет именно седьмая хромосома, на которой находится ген TAS2R38, белок рецептора к горькому и сладкому. Доказано, что чувствительность человека к горькому вкусу в большей степени обусловлена различием АК в позиции 49. Восприятие вкуса, связанное с генетикой, способно влиять на темпы прибавки массы тела, метаболизм и соответственно на состояние здоровья. В частности, чрезмерное употребление сладкого неминуемо приводит к ожирению^{1,2}. Высокая чувствительность к горькому вкусу определяет избыточное содержание в пищевом рационе сладких продуктов и предрасполагает к развитию обменных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая чувствительность к горькому вкусу может ассоциироваться

с более высокой чувствительностью к сладкому вкусу, что препятствует избыточному потреблению углеводов^{1,3}, а также повышает риск развития рака толстой кишки. Низкая чувствительность к горькому вкусу обуславливает риск алкоголизма, высокого индекса массы тела у женщин и риск формирования кариеса у детей.

Горечь воспринимается людьми по-разному. В 1931 г. химик А. Фокс синтезировал пахучую молекулу фенилтиокарбамида (ФТК). Присутствовавший во время опыта его коллега уловил острый запах, исходивший от вещества. К удивлению А. Фокса, он этого запаха не чувствовал. Ученый также решил, что вещество безвкусно, а тот же коллега нашел его очень горьким. А. Фокс проверил ФТК на всех членах семьи – никто не чувствовал запаха. Сегодня известно, что к горечи ФТК нечувствительны 50% европейцев, 30% азиатов и 1,4% индейцев Амазонии. Ген, отвечающий за распознавание ФТК, обнаружили в 2003 г. Он кодирует рецепторный белок вкусовых клеток.

Известно около 30 генов, кодирующих распознавание горького вкуса. Те, кто различает горький вкус ФТК, испытывают отвращение к брокколи и брюссельской капусте, содержащим молекулы, по структуре сходные с ФТК.

Профессор А. Древновски из Мичиганского университета в 1995 г. определил три группы людей в зависимости от способности распознавать в растворе близкое к ФТК, но менее токсичное соединение. Представителей тех же групп проверили на вкусовые пристрастия. Те, кто чувствовал ФТК в очень низкой концентрации, находили кофе и сахарин слишком горькими, обычная сахароза казалась им еще слаще, а жгучий перец более жгучим.

Что касается восприятия сладкого вкуса, аналогичные рецепторы вы-

явлены в клетках тонкой кишки. Считается, что активация данных рецепторов потенцирует экспрессию транспортеров глюкозы в области щеточной каймы энтероцитов в ответ на употребление сладких продуктов. Полиморфизм генов, кодирующих T1R2/T1R3-рецепторы, влияет не только на предпочтение к сладкому, но и на собственно процесс абсорбции глюкозы, определяя риск ожирения и сахарного диабета. Профессор И.Н. Захарова обратила внимание аудитории на то, что вкус – это мультимодальное ощущение, поскольку за распознавание вкуса помимо вкусового рецептора отвечают тепловой рецептор, механический «датчик» зубов, жевательные мускулы, обонятельные рецепторы, а также кора головного мозга, лицевой, тройничный нервы, языкоглоточный нерв с задней трети языка, блуждающий нерв из горла и надгортанника, продолговатый мозг, гипоталамус и вкусовая зона коры головного мозга.

Считается, что ребенок учится различать запахи и вкус еще в утробе матери через амниотическую жидкость. В одном из экспериментов беременным за десять дней до родов предлагали конфеты с анисом, а затем наблюдали за новорожденными в первые четыре дня жизни. Те младенцы, чьи матери употребляли анисовые конфеты, явно различали их запах и поворачивали в его сторону голову. Аналогичный эффект наблюдается при употреблении в пищу чеснока, моркови и алкоголя. По мнению профессора И.Н. Захаровой, вкусовые пристрастия зависят от традиций питания в семье и обычаев страны, в которой родился и вырос человек. Например, в Африке и Азии кузнечики, муравьи и прочие насекомые считаются вкусной и полезной пищей, а у европейца они вызывают отвращение. Природа предоставила человеку небольшой простор для

недугам

¹ Garcia-Bailo B., Toguri C., Eny K.M., El-Sohemy A. Genetic variation in taste and its influence on food selection // OMICS. 2009. Vol. 13. № 1. P. 69–80.

² Timpson N.J., Lawlor D.A., Harbord R.M. et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9501. P. 1954–1959.

³ Loper H.B., La Sala M., Dotson C., Steinle N. Taste perception, associated hormonal modulation, and nutrient intake // Nutr. Rev. 2015. Vol. 73. № 2. P. 83–91.



XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

выбора: как он будет ощущать тот или иной вкус, в значительной мере предопределено генетически.

Спорным остается вопрос о вкусе жира. Считалось, что жир распознается с помощью обоняния (липиды выделяют пахучие молекулы), а также благодаря определенной текстуре. В 1997 г. в эксперименте Т. Фусики (Киото) крысята безошибочно выбирали раствор с липидами, поскольку язык грызунов может распознать вкус жира с помощью специального рецептора – гликопротеина CD36 (транспортера жирных кислот). Ф. Бенар доказал, что, если ген, кодирующий CD36, заблокирован, животное перестает отдавать предпочтение жирной пище, а в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при попадании жира на язык не происходит изменения секреции. При этом животное по-прежнему предпочитает сладкое и избегает горького. Так был найден специфический рецептор для восприятия жира.

Доказано наличие в организме человека транспортного белка CD36. Белок, вырабатываемый в ЖКТ, переносит жирные кислоты. Не исключено, что, когда будет найден ответ на вопрос, может ли язык чувствовать вкус жира, возможности лечения ожирения расширятся. Пищевое поведение человека определяется тремя генами. Гены FTO и MC4R контролируют скорость насыщения при употреблении пищи за счет воздействия на гормоны инсулин и лептин. При низкой активности гормонов чувство насыщения наступает позже, вследствие чего время употребления пищи и ее объем увеличиваются. При высокой активности гормонов риск ожирения из-за переизбытка пищи отсутствует, поскольку насыщение происходит быстро. DRD2 – ген, позволяющий прогнозировать склонность к импульсивному перекусу. При генотипе GG он не явля-

ется фактором, обуславливающим ожирение. Генотип AA позволяет предугадать стойкое желание поесть в стрессовой ситуации и служит фактором риска избыточного веса. Среди генов, формирующих пищевой рацион, выделяют ген TAS2R38, характеризующий особенности распознавания горького вкуса рецепторами ротовой полости. У людей с генотипом TT чувствительность к нему выражена слабо: они не отказываются от употребления продуктов с горьковатым вкусом (редис, капуста, горчица, слива, айва, чай и кофе). У других генотип CC характеризует особую чувствительность к горькому вкусу, что приводит к дефициту в рационе антиоксидантов, поставщиками которых являются горьковатые овощи и фрукты, напитки и специи.

Именно GLUT2, ген пристрастия к сладкому, определяет, как ребенок относится к продуктам, содержащим сахар. Люди с генотипом CC не испытывают к нему тяги, меньше подвержены ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Напротив, при генотипе TT желание съесть сладкое преследует человека. CD36, ген восприятия жирного, отвечает за чувствительность к жирам и контролирует их потребление. При генотипе GG подобный контроль осуществляется интуитивно, что исключает переизбыток жирной пищи в рационе. Генотип AA подразумевает нечувствительность к жирам, из-за чего их потребление постоянно увеличивается. Как следствие – нарушение обменных процессов и риск появления лишнего веса.

Высокая чувствительность к пропилтиоурацилу (6-n-propylthiouracil) и ФТК, генетическим маркерам вкуса, тесно связана с изменчивостью гена TAS2R38, кодирующего рецепторы горького вкуса. Полиморфизм гена TAS2R38:PAV ответствен за более высокую чувствительность

к горьким вкусам пропилтиоурацила. Субъекты с гаплотипом AVI менее чувствительны к данным веществам. У европейцев гаплотип AVI распространен с частотой 0,47, а PAV – с частотой 0,49.

Выделяют также ген густина – CA6. Густин – компонент сока околоушных желез, обеспечивающий восприятие вкуса на сосочках языка. Полиморфизм гена густина rs2274333 влияет на связывание ионов Zn⁴. Концентрация Zn в слюне у пациентов, не чувствительных к пропилтиоурацилу, выше, чем у высокочувствительных (p = 0,003).

Пристрастия к сладким АК (D-фениламин, D-триптофан и L-пролин) связаны с полиморфизмом гена 3-го типа (Tas1r3) рецептора вкуса. При этом предпочтение другим сладким АК (глицин, L-аланин, L-глутамин и L-треонин) не зависит от полиморфизма Tas1r3. Рецепторы 4-го типа также влияют на восприятие вкуса.

Формирование вкуса у младенца, во многом зависящее от питания беременной, начинается внутриутробно и продолжается на фоне грудного вскармливания и введения прикорма. Продукты с выраженным горьким вкусом могут вызывать у плода неудовольствие. Попадание в амниотическую жидкость сладких веществ увеличивает число глотательных движений плода. Новорожденные начинают реагировать на раздражители исходя из «внутриутробного опыта», различают горький, кислый и сладкий вкус. Они позитивно реагируют на сладкий вкус, негативно – на горький и кислый, нейтрально – на соленый⁵. Первая негативная реакция ребенка на сладкий вкус сменяется расслаблением лицевой мускулатуры и началом сосательных движений⁶. Успокаивающее действие сладкого вкуса основано на афферентных связях между вкусовыми рецепторами и центральной нервной системой. Реакция

⁴ Padiglia A., Zonza A., Atzori E. et al. Sensitivity to 6-n-propylthiouracil is associated with gustin (carbonic anhydrase VI) gene polymorphism, salivary zinc, and body mass index in humans // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92. № 3. P. 539–545.

⁵ Liem D.G., Mennella J.A. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences // Dev. Psychobiol. 2002. Vol. 41. № 4. P. 388–395.

⁶ Rosenstein D., Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns // Child Dev. 1988. Vol. 59. № 6. P. 1555–1568.



Сателлитный симпозиум АО «ПРОГРЕСС»

на горький вкус стойко негативная: чем старше ребенок, тем отчетливее негативная реакция⁶. Именно поэтому новорожденные отрицательно реагируют на смеси на основе гидролизата белка, особенно казеиновые. Их следует вводить постепенно, но настойчиво, по чайной ложке.

Введение продуктов прикорма во время «золотого окна» (4–7 месяцев) способствует лучшему восприятию вкуса и развитию навыков жевания и глотания.

Явное предпочтение новорожденные отдают сладкому вкусу. Отсутствие других вкусов формирует ограниченность вкусовых пристрастий и имеет ряд нежелательных отдаленных последствий. Важно,

чтобы дети постоянно возвращались к употреблению продуктов, вкус которых им незнаком. Это способствует формированию пищевых привычек. Для принятия нового вкуса требуется как минимум 8–10 попыток его введения. Первоначальный отказ от незнакомого блюда – обычное явление. Блюдо необходимо предлагать повторно, ведь часто после первого отказа следует успешное знакомство.

Подводя итог, профессор И.Н. Захарова подчеркнула, что причиной избыточной массы тела у детей является пристрастие к сладкому вкусу. Генетический маркер симпатии к сладкому – унаследованная вкусовая чувствительность к горь-

ким производным тиомочевины, таким как пропилтиоурацил и ФТК. На вкусовые предпочтения влияет энергетическая плотность пищи (калории на грамм), поскольку насыщающий эффект высококалорийной еды вызывает приятные ощущения. Даже среди овощей и фруктов с низкой энергетической плотностью дети выделяют более энергетически ценные: картофель и бананы для них более предпочтительны, чем кабачок и дыня⁷.

Благодаря развитию генетики и расшифровке ДНК представления о вкусовых предпочтениях изменились. Научно доказано, что пищевой интерес и рацион определяют гены.

Отечественный и европейский подходы к введению прикорма. Сходство и различия

По обоюдному мнению руководителя отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей (НЦЗД), профессора кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Татьяны Эдуардовны БОРОВИК и ведущего научного сотрудника отделения питания здорового и больного ребенка НЦЗД, д.м.н. Веры Алексеевны СКВОРЦОВОЙ, проблема прикорма в России крайне актуальна.

Впервые новый подход к введению прикорма был изложен в Национальной программе по оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2009 г.). Были пересмотрены подходы к введению прикорма и сроки его назначения. Российские педиатры считают возраст ребенка от четырех до шести месяцев оптимальным для начала введения прикорма. Именно в этом периоде наблюдаются достаточная активность ферментов, снижение проницаемости пищеварительного барьера и становление микробиоты.

Ребенок в возрасте 4–6 месяцев готов к восприятию, перевариванию и усвоению твердой пищи. В этом возрасте снижается риск железодефицитной анемии и формируется пищевая толерантность.

В первую очередь рекомендуется вводить овощное пюре и кашу, с шести месяцев – мясное пюре. Предпочтение следует отдавать продуктам прикорма промышленного производства. Неадаптированные кисломолочные продукты (детский кефир, биокефир, йогурт) в пищевой рацион ребенка вводят не ранее восьми месяцев в объеме не более 200 мл. Цельное коровье молоко в объеме не более 150–200 мл рекомендуют использовать только для приготовления блюд прикорма.

Рекомендации европейских и американских специалистов (ESPGHAN, NASPGAN) фактически совпадают с рекомендациями Союза педиатров России (2009 г.): прикорм вводится в интервале 17–26 недель, коровье молоко исключается из питания детей до года. Европейские педиатры считают, что с прикормом ребенок должен получать 90% рекомендуемого количества железа



Профессор, д.м.н.
Т.Э. Боровик



Д.м.н.
В.А. Скворцова

в биодоступной форме. Строгая вегетарианская диета исключена. Специалисты подчеркивают, что существуют опасения, связанные с введением прикорма. Речь идет

⁷ Gibson E.L., Wardle J. Energy density predicts preferences for fruit and vegetables in 4-year-old children // Appetite. 2003. Vol. 41. № 1. P. 97–98.



XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

о появлении (усилении) высыпаний на коже, развитии аллергии, непереносимости новых продуктов, расстройстве стула, появлении (усилении) метеоризма, колик, срыгиваний. Ребенку может не понравиться вкус продукта, он не примет новую пищу. Возможен риск инфекций, аллергии, ожирения, дефицита нутриентов, когнитивных нарушений и нарушений пищевого поведения. Грудные дети могут подвергаться воздействию болезнетворных микроорганизмов, присутствующих в воде и продуктах питания. В результате увеличивается риск острых кишечных инфекций, а следовательно, дефицита питания^{8, 9}. Существенного повышения ежемесячного риска госпитализации по поводу ОРВИ, диареи в группе детей, получающих прикорм, не отмечается. Однако подобный риск достоверно выше при искусственном вскармливании, чем при естественном¹⁰. Что касается риска развития аллергических заболеваний, в России 6–8% детей первого года жизни – потенциальные аллергики. Если прикорм вводится после четырех месяцев, риск значительно сни-

жается^{11–14}. Вместе с тем введение прикорма после шести месяцев не предотвращает развития пищевой сенсibilизации и атопического дерматита. Наоборот, при позднем введении прикорма аллергическая реакция развивается чаще¹⁵. У детей, получающих глютен после шести месяцев, чаще выявляют повышенный уровень IgE и признаки аллергии¹⁶. Задержка введения каш и других продуктов способствует увеличению риска пищевой сенсibilизации¹⁷. Позднее введение в рацион питания продуктов прикорма, таких как злаки, картофель, мясо, рыба, увеличивает риск развития сенсibilизации к пищевым и респираторным антигенам. Наиболее аллергенным продуктом считается куриное яйцо. Аллергия на него наблюдается у 1–2% детей раннего возраста. Введение в пищевой рацион вареного яйца в раннем возрасте (4–6 месяцев) способно предотвратить развитие аллергии к нему¹⁸. Вторым по степени аллергенности продуктом является рыба. При ее включении в рацион ребенка до девяти месяцев риск развития аллергических заболеваний уменьшает-

ся. Регулярное употребление рыбы существенно снижает частоту развития аллергических заболеваний к четвертому году жизни¹⁹. Сегодня в детском питании намечалась новая тенденция, касающаяся раннего введения высокоаллергенных продуктов: рыбы, арахиса, кунжута, яйца, пшеницы, коровьего молока. Средний возраст введения указанных продуктов – пять месяцев. Введение в рацион ребенка в возрасте до шести месяцев шести продуктов, каждый из которых предлагается два-три раза в неделю²⁰, уменьшает риск развития аллергических реакций и способствует формированию пищевой толерантности. Более позднее введение высокоаллергенных продуктов необоснованно. Кроме того, глютеносодержащие продукты целесообразно вводить с 4–12 месяцев²¹. Не следует забывать, что данные рекомендации касаются здоровых детей. Прикорм для ребенка с пищевой аллергией необходимо выбирать с особой осторожностью. Вместе с тем даже для групп риска высокоаллергенные продукты вводятся на первом году жизни.

⁸ Garza C., Frongillo E.A.Jr. Infant feeding recommendations // Am. J. Clin. Nutr. 1998. Vol. 67. № 5. P. 815–816.

⁹ Hop L.T., Gross R., Giay T. et al. Premature complementary feeding is associated with poorer growth of vietnamese children // J. Nutr. 2000. Vol. 130. № 11. P. 2683–2690.

¹⁰ Quigley M.A., Kelly Y.J., Sacker A. Infant feeding, solid foods and hospitalisation in the first 8 months after birth // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 94. № 2. P. 148–150.

¹¹ Forsyth J.S., Ogston S.A., Clark A. et al. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life // BMJ. 1993. Vol. 306. № 6892. P. 1572–1576.

¹² Schoetzaun A., Gehring U., Franke K. et al. Maternal compliance with nutritional recommendations in an allergy preventive programme // Arch. Dis. Child. 2002. Vol. 86. № 3. P. 180–184.

¹³ Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention // Pediatr. Allergy Immunol. 2004. Vol. 15. Suppl. 16. P. 4–5, 9–32.

¹⁴ Host A., Halken S., Muraro A. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children // Pediatr. Allergy Immunol. 2008. Vol. 19. № 1. P. 1–4.

¹⁵ Zutavern A., Brockow I., Schaaf B. et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study // Pediatrics. 2006. Vol. 117. № 2. P. 401–411.

¹⁶ Poole J.A., Barriga K., Leung D.Y. et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy // Pediatrics. 2006. Vol. 117. № 6. P. 2175–2182.

¹⁷ Snijders B.E., Thijs C., van Ree R., van den Brandt P.A. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study // Pediatrics. 2008. Vol. 122. № 1. P. e115–122.

¹⁸ Koplin J.J., Osborne N.J., Wake M. et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. № 4. P. 807–813.

¹⁹ Kull I., Bergström A., Lilja G. et al. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood // Allergy. 2006. Vol. 61. № 8. P. 1009–1015.

²⁰ Perkin M.R., Lack G. Introducing allergenic foods in infants // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 8. P. e16.

²¹ Fewtrell M., Bronsky J., Campoy C. et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2017. Vol. 64. № 1. P. 119–132.



Сателлитный симпозиум АО «ПРОГРЕСС»

Четкой взаимосвязи между сроками введения дополнительных продуктов питания и развитием ожирения в дальнейшем не прослеживается²². Тем не менее раннее введение прикорма (до четырех месяцев) приводит к повышению индекса массы тела у детей и увеличивает риск ожирения в шесть раз²². Быстрое увеличение массы тела связано с избыточным введением продуктов прикорма. Риск ожирения возрастает при увеличении в рационе молочного белка²³. Коровье молоко не должно использоваться как основной продукт питания на первом году жизни²¹. Как показали результаты исследования, белок мясных продуктов увеличивает скорость роста ребенка, но не повышает количество жировой ткани²⁴. Продолжительность исключительно грудного вскармливания до трех или шести месяцев не влияет на когнитивные и поведенческие функции^{25, 26}. Адекватность исключительно грудного вскармливания до шести месяцев в отношении абсолютно всех детей не доказана. Например, в европейском регионе наблюдается дефицит альфа-линоленовой кислоты, и у детей, нахо-

дящихся исключительно на грудном вскармливании, отмечается ее недостаток.

Более длительное грудное вскармливание ассоциировано с риском дефицита железа во втором полугодии жизни^{27, 28}. При введении прикорма с четырех месяцев на фоне грудного вскармливания уровень сывороточного ферритина повышается²⁹. 90% железа дети должны получать вместе с продуктами прикорма. Дефицит железа на первом году жизни имеет неблагоприятные последствия. Дети школьного возраста, перенесшие анемию в младенчестве, отличаются снижением памяти, внимания, способности к точным наукам, параметров, характеризующих мелкую моторику. Они часто испытывают тревогу и беспокойство, их поведение асоциально. Нарушение когнитивных функций у таких детей скорее всего носит необратимый характер^{30, 31}. Дети, получающие впоследствии лечение по поводу анемии, не достигают уровня развития сверстников, которые не имели дефицита железа в возрасте до трех лет. По мнению профессора Т.Э. Боровик, мясное пюре и обогащенные нутриентами и железом каши це-

лесообразно использовать с шести месяцев.

На формирование вкусовых пристрастий влияют генетические факторы, питание беременной, характер вскармливания, продукты прикорма и продукты с «общего стола». Основной период формирования пищевых привычек – период введения прикорма (до трех лет). Навязывание ребенку здоровых продуктов питания, в частности овощей, формирует к ним негативное отношение и способствует повышенному потреблению сладкого и соленого^{32, 33}. На первом году жизни запрещается добавлять в блюда прикорма соль и сахар²¹.

Не последнюю роль в формировании пищевых привычек ребенка играет характер питания в семье. Так, если родители часто употребляют fast food, дети также отдадут ему предпочтение³⁴.

Согласно рекомендациям 2017 г., вводимые в рацион питания ребенка овощи должны обладать различным вкусом, в том числе горьковатым. Это также способствует формированию правильных пищевых привычек. По мере роста ребенка нужно изменять консистенцию продукта:

²² Pearce J., Taylor M.A., Langley-Evans S.C. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review // Int. J. Obes. (Lond.). 2013. Vol. 37. № 10. P. 1295–1306.

²³ Ziegler E.E., Fields D.A., Chernausk S.D. et al. Adequacy of infant formula with protein content of 1.6 g/100 kcal for infants between 3 and 12 months // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2015. Vol. 61. № 5. P. 596–603.

²⁴ Krebs N.F. Meat as an early complementary food for infants: implications for macro- and micronutrient intakes // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. 2007. Vol. 60. P. 221–229.

²⁵ Jonsdottir O.H., Thorsdottir I., Gunnlaugsson G. et al. Exclusive breastfeeding and developmental and behavioral status in early childhood // Nutrients. 2013. Vol. 5. № 11. P. 4414–4428.

²⁶ Skugarevsky O., Wade K.H., Richmond R.C. et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on childhood eating attitudes: a cluster-randomized trial // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. № 4. P. 1263–1271.

²⁷ Chantry C.J., Howard C.R., Auinger P. et al. Full breastfeeding duration and risk for iron deficiency in U.S. infants // Breastfeed Med. 2007. Vol. 2. № 2. P. 63–73.

²⁸ Dube K., Schwartz J., Mueller M.J. et al. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29. № 6. P. 773–778.

²⁹ Jonsdottir O.H., Thorsdottir I., Hibberd P.L. et al. Timing of the introduction of complementary foods in infancy: a randomized controlled trial // Pediatrics. 2012. Vol. 130. № 6. P. 1038–1045.

³⁰ Lozoff B., Georgieff M.K. Iron deficiency and brain development // Semin. Pediatr. Neurol. 2006. Vol. 13. № 3. P. 158–165.

³¹ Corapci F., Calatroni A., Kaciroti N. et al. Longitudinal evaluation of externalizing and internalizing behavior problems following iron deficiency in infancy // J. Pediatr. Psychol. 2010. Vol. 35. № 3. P. 296–305.

³² Campbell K.J., Crawford D.A., Ball K. Family food environment and dietary behaviors likely to promote fatness in 5–6 year-old children // Int. J. Obes. (Lond.). 2006. Vol. 30. № 8. P. 1272–1280.

³³ Galloway A.T., Fiorito L.M., Francis L.A., Birch L.L. 'Finish your soup': counterproductive effects of pressuring children to eat on intake and affect // Appetite. 2006. Vol. 46. № 3. P. 318–323.

³⁴ Vereecken C.A., Keukelier E., Maes L. Influence of mother's educational level on food parenting practices and food habits of young children // Appetite. 2004. Vol. 43. № 1. P. 93–103.

недуга



XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

в возрасте восьми-девяти месяцев ребенку можно предлагать мелко-измельченную пищу без добавления соли и сахара²¹.

Таким образом, важно своевременно вводить прикорм (4–6 месяцев), причем начинать не с фруктов, а с овощного пюре. Сок, который не относится к поставщикам необходимых микроэлементов, в схему прикорма вводится в последнюю очередь, когда все первоочередные

продукты прикорма уже введены²¹. Новый продукт ребенку предлагают в течение длительного периода (10–15 дней). Кроме того, следует соблюдать режим кормлений и обязательно хвалить ребенка, когда он поел.

Доказано, что чем больше продуктов вводится в рацион ребенка, тем разнообразнее становится микробиота. Неадаптированные кисломолочные продукты (детский йо-

гурт, биолакт, биокефир, творожок) оптимизируют работу кишечной микробиоты³⁵.

Согласно рекомендациям 2018 г., в 4–6 месяцев вводятся каши и овощное пюре, затем мясное пюре, в семь месяцев – фруктовое пюре, фруктовый сок, а также сухари с печеньем и желток. Время введения творога, кефира, рыбного пюре и пшеничного хлеба отодвигается до восьми месяцев.



Профессор, д.м.н.
Т.В. Туртси

По словам профессора кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», д.м.н. Татьяны Владимировны Туртси, новая эра в изучении влияния питания на состояние здоровья детей началась с доклада Э. Лейка и Т. Арнольда (2013 г.) «Первые 1000 дней жизни ребенка оказывают влияние на всю его дальнейшую жизнь. Улучшение положения дел в области питания детей в целях построения справедливого мира», которые утверждали, что несбалансированное питание детей раннего возраста является фактором риска развития хронических болезней, в частности ожирения, сердечно-сосудистой патологии, нарушения

Влияние современных продуктов прикорма на состояние здоровья детей первого года жизни

когнитивного развития в будущем. В свою очередь сбалансированное питание, соответствующее физиологическим потребностям, способно предупредить развитие многих хронических соматических болезней.

Существуют и другие аспекты влияния питания младенцев на формирование их состояния здоровья. У детей первых месяцев жизни в силу морфофункциональной незрелости, перенесенной гипоксии нередко наблюдаются функциональные расстройства ЖКТ, такие как срыгивание, синдром руминации, колики, функциональная диарея, болезненность и дисхезия, функциональные запоры³⁶. В то же время четкая граница между функциональными нарушениями пищеварения и патологическими состояниями часто отсутствует. На протяжении первого года жизни возможно формирование хронических гастроэнтерологических болезней³⁶. В этом контексте роль проспективных исследований, результаты которых подтвердили бы эффективность различных диет у младенцев и детей раннего возраста с функциональными расстройствами ЖКТ, переоценить сложно³⁷.

Иногда аллергический статус начинает формироваться уже в перинатальном периоде и зависит от множества факторов: наследственной предрасположенности, избыточной стимуляции различными антигенами, в том числе пищевыми, имеющими высокий сенсибилизирующий потенциал. В первый год жизни аллергия чаще всего дебютирует как пищевая³⁸. В силу IgE-опосредованных и/или не IgE-опосредованных иммунных реакций у ребенка первого года жизни могут формироваться различные болезни, например дерматит, вызванный съеденной пищей (L27.2), аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (K52.2), другие atopические дерматиты (L20.8).

В условиях реальной клинической практики получены данные о том, что раннее назначение новорожденному молочной смеси на основе белка коровьего молока приводит к достоверному увеличению уровня специфических IgE-антител к бета-лактоглобулину в сыворотке крови по сравнению с детьми, находящимися на грудном вскармливании, что может считаться началом формирования atopического статуса ребенка.

³⁵ Krebs N.F., Sherlock L.G., Westcott J. et al. Effects of different complementary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants // J. Pediatr. 2013. Vol. 163. № 2. P. 416–423.

³⁶ Скворцова В.А., Яцык Г.В., Звонкова Н.Г. и др. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста: роль диетотерапии // Лечащий врач. Медицинский научно-практический портал.

³⁷ Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler // Gastroenterology. 2016. [Epub ahead of print].

³⁸ Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2013.

ПЕРВЫЙ ВЫБОР

Что давать малышу сначала, что потом? Этот вопрос волнует всех мам и пап. Схемы кормления могут быть разными, но для любой из них родители могут смело выбирать продукты из нашей гипоаллергенной линейки «ПЕРВЫЙ ВЫБОР». Низкая иммуногенность продуктов прикорма «ФрутоНяня» клинически доказана* Гипоаллергенные продукты «ФрутоНяня» - «ПЕРВЫЙ ВЫБОР» для питания:

- здоровых детей
- детей с риском развития аллергии
- детей, страдающих аллергией



ГИПОАЛЛЕРГЕННО
клинически
доказано



Пюре натуральное из капусты брокколи рекомендовано для питания детей с 4 мес. Пюре из мяса индейки рекомендовано для питания детей с 6 мес. Пюре из яблок осветленный для питания детей с 4 мес. Пюре яблочное натуральное для питания детей с 4 мес. Каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная витамином и минеральными веществами, для питания детей с 4 мес. Вода питьевая артезианская для питания детей с 0 мес. Необходима консультация специалиста.

*Клинические исследования – это научное исследование с участием детей, которое проводится для подтверждения безопасности нового продукта питания. Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД РАМН в 2011–2013 гг., в исследовании принимали участие 13 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, каша гречневая безмолочная. Первый выбор продуктов для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня».

Реклама.



XX Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

педиатрия

На протяжении первого года жизни процессы формирования аллергических болезней могут продолжаться. Дети грудного возраста знакомятся с большим спектром различных антигенов, и значительную роль в процессе сенсибилизации играют пищевые антигены. Поэтому период введения продуктов прикорма детям может стать поворотным в развитии аллергической болезни. Коровье молоко, куриное яйцо, соя, арахис, пшеница, орехи, морепродукты и рыба входят в «большую восьмерку» наиболее аллергенных продуктов³⁸ и поэтому не относятся к первоочередным продуктам прикорма для детей из группы риска. Пищевая сенсибилизация в раннем детском возрасте связана с повышенным риском развития atopического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита. На основании данных, полученных в результате систематического обзора и метаанализа 15 оригинальных статей, сделано заключение, что пищевая сенсибилизация в первые два года жизни позволяет выявить детей с высоким риском последующего развития аллергических болезней. В связи с этим полезным может оказаться использование в раннем детском возрасте превентивных стратегий³⁹. Баланс между необходимостью исключения из пищевого рациона ребенка белков в целях предотвращения ранней сенсибилизации и их введением для формирования оральной толерантности неустойчив. Формирование толерантности к пищевым аллергенам обусловлено регулярным ранним поступлением белков во время так называемого критического окна развития. Этот временной промежуток между четвертым и седьмым месяцами жизни ребенка считается благоприятным для введения продуктов прикорма, поскольку сопровождается минимальным риском развития аллергии. Именно этот период жизни был предложен и утвержден отдельным

экспертным комитетом в качестве «окна толерантности» для введения прикорма⁴⁰.

В то же время к продуктам прикорма, используемым в целях профилактики формирования гастроинтестинальных и аллергических болезней у детей из группы риска, предъявляются определенные требования. Такие продукты не должны содержать пищевых аллергенов с высоким сенсибилизирующим потенциалом («большая восьмерка» пищевых антигенов), ГМО, красителей, ароматизаторов, консервантов, загустителей, сахара. Консистенция продуктов должна соответствовать физиологическим возрастным особенностям ребенка. Продукты должны быть произведены на основе натурального экологически чистого сырья.

Всем перечисленным требованиям отвечает продукция торговой марки «ФрутоНяня».

С 2014 г. был проведен ряд исследований клинической эффективности, переносимости и безопасности продуктов прикорма «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС») у 290 детей раннего возраста с риском развития аллергических болезней и/или с легкими проявлениями аллергии. Изучаемые продукты (цветная капуста, кабачок, брокколи, тыква, греча, рис, индейка, кролик, яблоко, груша, слива) вводились по стандартной схеме. Исследователи наблюдали

за состоянием кожных покровов и слизистых оболочек, появлением/усилением аллергических реакций, диспепсических симптомов, изменением характера стула (кратность, регулярность, консистенция, цвет). Проводились микроскопическое исследование кала и иммунологическое исследование крови. На фоне применения изучаемой линейки продуктов прикорма «ФрутоНяня» снижалась частота функциональных расстройств ЖКТ и кожных проявлений аллергии. Отмечалась хорошая переносимость и усвояемость продуктов прикорма.

Продукция торговой марки «ФрутоНяня» обеспечивает адекватное физическое развитие детей, о чем свидетельствует нормальная прибавка массы и длины тела. Отсутствие новых кожных аллергических реакций указывает на низкую аллергенность изученных продуктов.

Низкая иммуногенность изученных продуктов прикорма подтверждается отсутствием нарастания специфических IgE-антител в сыворотке крови к их антигенам после периода употребления.

Таким образом, изученные продукты линейки «ФрутоНяня» положительно влияют на состояние здоровья детей раннего возраста и обладают потенциалом в отношении профилактики развития аллергических, гастроинтестинальных болезней.

Заключение

Сроки введения прикорма пересмотрены. Сегодня большинство специалистов считают, что прикорм следует вводить в период «золотого окна» (не ранее четырех и не позднее семи месяцев жизни). Введение прикорма в этот период позволяет избежать развития аллергических реакций в более позднем возрасте, задержек в когнитивном развитии,

дефицита железа и нарушений пищевого поведения.

В качестве прикорма педиатры рекомендуют продукты, произведенные из чистого экологического сырья, не содержащие консервантов, ароматизаторов, красителей, ГМО, загустителей и сахара. Именно к таким продуктам относятся продукты торговой марки «ФрутоНяня» (АО «ПРОГРЕСС»). *

³⁹ Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B. et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies // Allergy. 2016. Vol. 71. № 1. P. 77–89.

⁴⁰ Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № 1. С. 70–77.



Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6
Тел. (495) 518-31-09, www.adair.ru

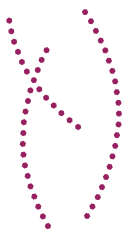
**23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА**

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,
 - всех специалистов, работающих в смежных областях,
- принять участие в работе IV Всероссийского съезда

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ
WWW.ADAIR.RU**



IFDC MOSCOW
2018

4–5 октября 2018 года

VIII Межрегиональный форум
дерматовенерологов
и косметологов

www.mosderma.ru

Форум проводится под патронатом

- правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Национального альянса дерматологов и косметологов
- кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел. +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro
Официальный сайт форума –
<http://www.mosderma.ru/>

Основные направления

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология и косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов. Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

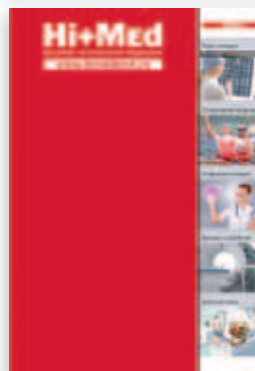


Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru

ЛИЗОБАКТ®

ОТ ИНФЕКЦИЙ ГОРЛА – ЭТО ФАКТ!



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ: БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ
- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*
- РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (I, II, III ТРИМЕСТР) И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

 BOSNALJEK

* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72.

** Инструкция по медицинскому применению препарата Лизобакт®

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ