

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

21
2014*педиатрия №3*

Актуальное интервью

Профессор И.Н. ЗАХАРОВА
о наиболее интересных темах, рассмотренных
на XVII Конгрессе педиатров России

Клинические исследования

Эффективность ацетилцистеина при лечении
острых респираторных заболеваний
у часто болеющих детей

Обзор

Роль антилейкотриеновых препаратов
в терапии бронхиальной астмы

Медицинский форум

Современный взгляд на диагностику
заболеваний поджелудочной железы
Ферментозаместительная терапия
при инфантильной форме болезни Помпе
Жиры в питании детей раннего возраста



октябрь-ноябрь
2014 года



III СЪЕЗД ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ, педиатров России, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния



***Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:***

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

***принять участие в работе III съезда детских
аллергологов, иммунологов России***

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке съезда обращаться
в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о съезде в интернете на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Эффективная фармакотерапия. 21/2014 Педиатрия. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

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

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Педиатрия»

В. ЛОПАТКИНА (medbiz@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА,

С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Л. КОРОЛЕВА,

Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eftj.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Актуальное интервью

Профессор И.Н. ЗАХАРОВА:

«Наши врачи заинтересованы в получении самой актуальной информации» 4

Медицинские новости 6

Клинические исследования

С.О. КЛЮЧНИКОВ

Эффективность препарата Флуимуцил (ацетилцистеин)

при лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей 8

Обзор

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ

Клиническое значение антилейкотриеновых препаратов

в современной терапии бронхиальной астмы у детей 16

Лекции для врачей

В.М. СТУДЕНИКИН

Пептидный препарат для интраназального введения

в педиатрии и психоневрологии 20

Медицинский форум

XVII Конгресс педиатров России с международным участием

«Актуальные проблемы педиатрии»

Сателлитный симпозиум ОАО «ПРОГРЕСС»

Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии 28

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хемии/А. Менарини»

Традиции и инновации в лечении заболеваний

желудочно-кишечного тракта у детей 36

Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

Болезнь Помпе в практике врача-педиатра

46

Сателлитный симпозиум компании «Хироу Рус»

Жиры в питании ребенка: польза или вред? 52

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, 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 Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

V. LOPATKINA

medbiz@webmed.ru

Contents

People. Events. Dates

Actual interview

Professor I.N. Zakharova:

'Our physicians express great interest in obtaining the most up-to-date information' 4

Medical news 6

Clinical studies

S.O. KLYUCHNIKOV

Efficacy of Flumucil (acetylcysteine) in treatment of acute respiratory diseases in sickly children 8

Review

Yu.L. MIZERNITSKY

Clinical significance of antileukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children 16

Clinical lectures

V.M. STUDENIKIN

The peptide drug for intranasal administration in pediatrics and psychoneurology 20

Medical forum

XVII Congress of Pediatricians of Russia with international participation

«Actual problems of pediatrics»

PROGRESS JSC Satellite Symposium

Pressing issues of children gastroenterology 28

Berlin-Chemie/A. Menarini Satellite Symposium

Traditions and innovations in the treatment of gastrointestinal diseases in children 36

Genzyme Satellite Symposium

Pompe disease in the practice of pediatrician 46

Hero Rus Satellite Symposium

Fat in the child's nutrition: benefit or harm? 52



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы

25-26 сентября 2014 года, Санкт-Петербург, отель «Crowne Plaza Airport»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава РФ
- Правительство Санкт-Петербурга
- Правительство Ленинградской области
- ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» - «Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей» Минздрава РФ
- Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом
- МОО «Человек и его здоровье»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

- UNAIDS
- UNICEF
- WHO



ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Эпидемиологическая ситуация в странах Восточной Европы и СНГ
- Новые подходы к оказанию помощи детям с ВИЧ-инфекцией
- Перинатальная профилактика ВИЧ в странах Восточной Европы и СНГ
- Лечение как профилактика. Дискордантные пары
- Подход В, В+ к профилактике беременных
- Медико-социальная помощь детям, затронутым эпидемией ВИЧ
- Реабилитация детей, затронутых эпидемией ВИЧ
- Роль и основные направления деятельности НКО, работающих в области противодействия ВИЧ-инфекции у детей

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ



МОО «Человек и его здоровье»
www.congress-ph.ru
ph@peterlink.ru

Тел./Факс:
(812) 380-31-52
(812) 380-31-53



Актуальное интервью

Профессор И.Н. ЗАХАРОВА: «Наши врачи заинтересованы в получении самой актуальной информации»

В Москве 15–17 февраля 2014 г. состоялся XVII Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» – важнейшее событие, ежегодно собирающее в залах Центра международной торговли несколько тысяч детских врачей. Дать оценку прошедшему мероприятию, рассказать о наиболее интересных темах, затронутых в программе, мы попросили заведующую кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, главного педиатра Центрального федерального округа, доктора медицинских наук, профессора Ирину Николаевну ЗАХАРОВУ.



– Как Вы можете охарактеризовать прошедший XVII Конгресс педиатров России?

– Это знаковое мероприятие, ежегодно собирающее несколько тысяч детских врачей из всех регионов и организованное Союзом педиатров России под руководством академика РАН и РАМН профессора Александра Александровича БАРАНОВА. Уже второй год подряд конгресс проводится так, как принято в Европе: днями проведения мероприятия становятся пятница, суббота и воскресенье. Предоставляя врачам возможность учиться в выходные дни, организаторы конгресса упрощают процесс согласования командировок с администрацией лечебно-профилактических учреждений. На Западе принято повышать квалификацию в свободное от работы время. Отрадно, что эта традиция прижилась и у нас. В этом году в работе конгресса приняли участие более 6 тыс. врачей. Что особенно важно, залы оставались полными до вечера воскресенья, то есть подавляющее большинство слушателей продемонстрировало интерес к мероприятию в целом. Кроме того, год от года количество врачей из разных городов России и зарубежья, прибывающих

на конгресс, увеличивается. Растет и научный уровень докладчиков, расширяется научная программа конгресса, увеличивается число выступлений, подготовленных с позиций доказательной медицины.

– Насколько интересной оказалась программа мероприятия?

– Программа была составлена с учетом потребностей врачей всех педиатрических специальностей – и распространенных, и редких. В расписание работы были включены как мастер-классы по педиатрии и школа для участковых врачей, так и лекции по узким направлениям работы детского врача, например кардиоревматологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, нефрологии.

Повышенный интерес педиатров к ежегодному конгрессу обусловлен не только грамотно составленной программой, но и высоким уровнем подготовки докладов. В последние годы существенно изменился процесс создания самих докладов. Теперь большинство докладчиков используют только актуальную научную литературу. Доклады, прозвучавшие на прошедшем конгрессе, были подготовлены на основании статей, опубликованных в 2013 и в начале 2014 г.

И в России, и за рубежом научные данные постоянно обновляются, подходы, которые еще вчера считались актуальными, сегодня можно назвать устаревшими. Наши врачи заинтересованы в получении самой актуальной информации.

– Можно ли выделить отдельные, наиболее интересные или актуальные темы, затронутые на конгрессе?

– Один из симпозиумов, проведенный при моем участии, был посвящен проблеме дефицита витамина D. Как известно, проблеме рахита в России всегда уделялось повышенное внимание, но дефицит витамина D и рахит не синонимы. Нехватка данного витамина – одна из предпосылок к развитию рахита, но далеко не единственная. В настоящее время интерес к витамину D возрос, поскольку установлено, что он не только формирует и поддерживает состояние костной системы для предупреждения развития рахита у детей и остеопороза у взрослых, но и выполняет другие очень важные функции в организме человека. При дефиците витамина D повышается риск развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний перифери-



Актуальное интервью

ческих артерий, инфаркта миокарда, распространенных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, дисфункций иммунитета. Проведенные научные исследования продемонстрировали связь между приемом витамина D и снижением уровня общей смертности. По данным многочисленных научных работ, недостаток витамина D наблюдается у половины населения земного шара. Именно этим объясняется повышенный интерес к изучению метаболизма витамина D в организме человека и его влияния на организм в целом. Дефицит витамина D может наблюдаться у людей любого возраста, в том числе у детей и представителей старшего поколения. Это расстройство особенно характерно для жителей Московского региона. Исследования, начатые нами в прошлом году у подростков, показали, что в феврале в Москве имел место глубокий дефицит витамина D на уровне авитаминоза. Цель организованного нами мультицентрового исследования «Родничок» – оценить обеспеченность витамином D детей младшей возрастной группы (до трех лет) в России. Предварительный анализ полученных результатов свидетельствует о низкой обеспеченности витамином D детей первых трех лет жизни, особенно старше года. Еще одну серьезную проблему представляют рецидивирующие вирусные инфекции, поскольку именно респираторные вирусы и вызываемые ими заболевания становятся частым поводом для обращения к педиатру. Недавно были открыты новые вирусы, например метапневмовирус и бокавирус, отличающиеся от классических респираторных вирусов. О них также много говорилось на конгрессе. Изменились представления о роли риновирусов в общей структуре заболеваемости. Ранее они считались возбудителями банального ринита, но сегодня доказана способность некоторых риновирусов вызывать пневмонию.

С позиций доказательной медицины обсуждалась роль различных препаратов в лечении вирусных инфекций. Интересно, что наши педиатры регулярно задают докладчикам каверзные вопросы и ожидают четких и однозначных ответов, подтвержденных ссылками на исследования. Врачи не хотят слышать о препаратах с недоказанной эффективностью, они ожидают новых руководств к действию с серьезной доказательной базой. Острых ярких дискуссий, характерных для западных конгрессов, на российских педиатрических мероприятиях пока не происходит, вопросов задается немного, и обсуждения получаются короткими. Надеюсь, что со временем это изменится и российские врачи начнут активнее участвовать в работе научных конгрессов и конференций.

– Обсуждались ли в ходе конгресса вопросы нутрициологии?

– Проблеме питания на педиатрических конгрессах традиционно уделяется особое внимание. Педиатры уже убедились в том, что с помощью изменения рациона можно откорректировать многие патологические состояния у детей раннего возраста, и теперь активно используют диетотерапию в своей практике. Особенно остро сегодня стоит вопрос правильного подбора смесей для детей с пищевой аллергией.

Пищевая аллергия у детей является одной из распространенных и в то же время плохо выявляемых проблем, ведь диагностика этой патологии обычно основывается не на тестах, а на купировании клинических проявлений при помощи диетотерапии. Положительные результаты тестов на определение IgE бывают только у одного из трех детей с клиническими проявлениями аллергии, поэтому грамотный педиатр должен владеть навыками диетодиагностики.

В конгрессе участвовали видные зарубежные ученые, в том числе нутрициологи. Гостем мероприятия стал Иван ВАНДЕНПЛАС,

представивший российским коллегам алгоритм ведения детей с пищевой аллергией, функциональными нарушениями ЖКТ.

К сожалению, в нашей стране до сих пор существуют рекомендации по назначению детям с пищевой аллергией смесей на основе козьего молока. Буквальное следование этим рекомендациям приводит к усилению страданий детей-аллергиков, ведь неправильно леченный атопический дерматит способен существенно ухудшить качество жизни ребенка. Доктор И. Ванденплас и многие другие зарубежные докладчики опровергли возможность использования этих смесей у детей-аллергиков и предположительно изменили отношение к данному вопросу хотя бы у части присутствовавших на конгрессе педиатров.

На конгрессе обсуждались также проблемы формирования кишечной микробиоты, роль кисломолочных продуктов в ее становлении, перспективы пробиотической терапии. В последние годы представления о микробиоценозе коренным образом изменились. При помощи ДНК-диагностики удалось расшифровать не только геном человека, но и геномы бактерий, колонизирующих желудочно-кишечный тракт. Оказалось, что традиционные представления о микробиоте устарели, поскольку на момент формирования наиболее распространенных концепций в распоряжении врачей была информация только о 10% микроорганизмов, составляющих микробиоценоз кишечника. Даже сегодня, несмотря на все достижения генетики, мы не можем утверждать, что полностью изучили все аспекты пищеварения и его многочисленных расстройств. Но научные данные появляются практически ежедневно, и, возможно, уже на следующем конгрессе педиатров России мы получим принципиально новую информацию, касающуюся диагностики и лечения расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. ❁

недидактика



Официальный старт Всероссийской премии в области перинатальной медицины «Первые лица»

Официальный старт Всероссийской премии в области перинатальной медицины «Первые лица» состоялся 24 апреля 2014 г. Эта премия учреждена Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и некоммерческим партнерством «Общество по развитию медицины и здравоохранения» и вручается физическим и юридическим лицам за вклад в развитие перинатальной службы Российской Федерации, выдающиеся научно-практические исследования, инновационные учебные программы в области перинатальной медицины. Премия «Первые лица» проводится под эгидой Минздрава России.

Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), академик РАН, д.м.н., профессор Николай Николаевич ВОЛОДИН отметил: «Мы решили назвать премию „Первые лица“, потому что первые лица – это медицинские работники, которых видит родившийся ребенок: акушер-гинеколог, неонатолог, анестезиолог-реаниматолог. Для таких специалистов учреждены номинации. Мы выделили и такие номинации, как „Персона года“, „Технология года“, „Публикация года“, „Образовательный проект года“. В первую очередь это касается образовательных программ. Их внедрение, осуществление и распространение не только на базе наших учебных учреждений, но и в регионах чрезвычайно важно. Кроме того, созданы попечительский совет и экспертный совет премии. Ключевая цель фирменного стиля премии – привлечь внимание к острым проблемам в обществе с позитивным вектором на победу и первыми разрезать ленточку в светлое будущее нашей страны».

В состав попечительского и экспертного советов Всероссийской премии в области перинатальной медицины «Первые лица»

входят 18 врачей и академиков РАН.

Председателем экспертного совета является президент РАСПМ, академик РАН, д.м.н., профессор Н.Н. Володин, председателем попечительского совета – председатель исполкома Союза педиатров России, академик РАН, д.м.н., профессор Александр Александрович БАРАНОВ.

«Прием заявок на участие в премии продолжится до 31 июня 2014 г. Надеюсь, это будут самые достойные представители среди специалистов российской перинатальной медицины», – заявил директор НП «ОРМиЗ» Василий Леонидович ПОЛЯНСКИЙ.

Основные номинации премии

1. Персона года
2. Технология года

Подноминации:

- ✓ в области выхаживания новорожденных;
- ✓ в области сохранения беременности;
- ✓ в области ранней диагностики врожденных патологий;
- ✓ в области реаниматологии;
- ✓ в области реабилитации.

3. Публикация года
4. Открытие года

Подноминации:

- ✓ специалист года;
- ✓ учреждение / организация года.

5. Образовательный проект года

Подноминации:

- ✓ в области повышения уровня знаний среди специалистов;
- ✓ в области повышения уровня знаний среди пациентов (населения).

6. Специальные призы:

- специальный приз экспертного совета премии;
- специальный приз попечительского совета премии.

Критерии оценки для каждой номинации и подноминации утверждаются председателем экспертного совета с учетом предложений оргкомитета и членов экспертного совета. Ознакомиться с условиями участия в конкурсе, составом экспертного совета и попечительского совета премии можно на сайте www.первые-лица.рф.

Церемония награждения лауреатов Всероссийской премии в области перинатальной медицины «Первые лица» состоится в сентябре 2014 г. в рамках IX Конгресса Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. Премия «Первые лица» проводится впервые, чтобы выявить и поощрить лучших специалистов, перспективные проекты, медицинские учреждения, наиболее успешно работающие в области перинатальной медицины. ✪

IX Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины
**Современная перинатология:
организация, технологии, качество**

(к 20-летию Российской ассоциации
специалистов перинатальной медицины)

Москва, 22–23 сентября 2014 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, площадь Европы, 2)



Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Организаторы

- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ
- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
- Российская медицинская академия последипломного образования
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское общество акушеров-гинекологов
- Московское общество детских врачей
- Российская ассоциация медицинских сестер
- Медицинское маркетинговое агентство

Председатель Оргкомитета

Н.Н.Володин, Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, академик РАМН, профессор

Место проведения

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)

Научная программа

- Акушерская патология в практике перинатолога
- Новые репродуктивные технологии. Показатели здоровья новорожденных
- Оптимизация деятельности перинатальных центров
- Неонатальный скрининг
- Реанимация и интенсивная терапия новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Питание здоровых и больных детей
- Энтеральное и парентеральное питание новорожденных детей различного срока гестации
- Хирургия плода и новорожденного
- Перинатальная нейрохирургия
- Выхаживание и реабилитация новорожденных детей с экстремально низкой массой тела
- Уход за новорожденными
- Перинатальная кардиология
- Перинатальные инфекции: профилактика, диагностика и лечение
- Перинатальная онкология, гематология и иммунология
- Бронхолегочная дисплазия
- Ретинопатия новорожденных
- Перинатальные поражения нервной системы
- Фармакотерапия беременной, плода, новорожденного
- Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний

- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного
- Лучевая диагностика в перинатологии
- Правовые и этические проблемы в перинатологии
- Эффективность дистанционных методов диагностики, консультирования и обучения (телемедицина)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

Информацию о размере регистрационного взноса и условиях оплаты см. на сайте www.congress-raspm.ru

Наличный расчет

Оплата регистрационного и членских взносов от физических лиц возможна при регистрации на Конгрессе.

Тезисы

Тезисы будут опубликованы в сборнике материалов IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. Требования к оформлению и условия публикации тезисов см. на сайте www.congress-raspm.ru

Реквизиты

Получатель платежа: ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»
ИНН 5032201982 КПП 772401001 Р/С 40702810922000016693
в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО), г. Москва
К/С 30101810500000000976 БИК 044525976

• **On-line оплата с помощью банковской карты на сайте Конгресса**
www.congress-raspm.ru

E-mail: perinatal@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей медицинской техники и оборудования, лекарственных препаратов и витаминов рецептурного и безрецептурного отпуска, средств для ухода за новорожденными и средств личной гигиены для беременных, продуктов детского и лечебного питания для беременных и кормящих матерей и др.

Спонсорское участие компаний в выставке и научной программе

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: mvz@mm-agency.ru

Зейгарник Михаил Владимирович

Телефон: +7(495) 517-7055

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: mtv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская».

Телефон/Факс: +7(495) 660-6004

E-mail: perinatal@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru



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

Эффективность препарата Флуимуцил (ацетилцистеин) при лечении острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей

С.О. Ключников

Адрес для переписки: Сергей Олегович Ключников, clinika.dek@gmail.com

В ходе открытого рандомизированного исследования изучали эффективность препарата Флуимуцил 4%-ный раствор при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у часто болеющих детей. Длительность применения препарата составила не менее семи дней. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков (длительность лихорадки, кашля и других респираторных симптомов) в течение всего периода наблюдения при стационарном лечении, на первые, третьи и седьмые сутки при амбулаторном наблюдении. Как показали результаты исследования, в случае применения препарата Флуимуцил 4%-ный раствор наблюдается более легкое течение ОРВИ, уменьшается число случаев осложненного течения заболевания, требующих более длительного лечения, применения сильнодействующих препаратов. Кроме того, происходит существенное положительное изменение на уровне функции фагоцитирующих клеток.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, часто болеющие дети, ацетилцистеин

Введение

Согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, ежегодная заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), занимающая ведущее место в структуре общей инфекционной заболеваемости, характеризуется стабильно высоким уровнем. Только с января по август 2010 г. в России было зарегистрировано 18 млн 186 тыс. 278 случаев ОРВИ, причем 12 млн 219 тыс. 811 случаев среди детей. Очевидно, что каждый педиатр практически

ежедневно сталкивается с проблемой лечения и профилактики ОРВИ.

Удельный вес ОРВИ в диспансерной группе часто болеющих детей (ЧБД) достигает 47–75% всех случаев ОРВИ, зарегистрированных в детской популяции. То есть более половины всех острых респираторных заболеваний у детей приходится именно на группу часто болеющих.

По мнению ведущих отечественных специалистов [1–3], повторные респираторные заболевания у детей обычно приводят к нару-

шению функционирования многих систем, в том числе к угнетению функциональной активности иммунной системы с последующим формированием ее дисбаланса и порочного круга заболеваний. По нашему мнению, это не круг, а спираль, когда при каждом последующем респираторном заболевании затрачивается более значительный ресурс организма ребенка. Как следствие – истощение организма и срыв адаптационных и регуляторных механизмов. Необходимо учитывать и то, что сама по себе медикаментозная терапия вносит существенную лепту в закручивание этой спирали. Например, развитию иммуносупрессии способствует частое использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и антибиотиков. В условиях повсеместной и агрессивной с точки зрения назначения лекарственных препаратов врачебной тактики ведения детей с респираторными заболеваниями данный аспект приобретает особую значимость. Чрезвычайно актуален вопрос оптимизации программ лечения респираторных заболеваний у ЧБД, что требует аргументированного подхода к выбору препаратов, эффективность которых доказана в ходе клинических исследований. Изучению эффективности препарата Флуимуцил 4%-ный раствор при ОРВИ у ЧБД посвящена настоящая работа.



Выбор препарата: Флуимуцил 4%-ный раствор

Проблема выбора препаратов, особенно безрецептурных, приводит в замешательство не только пациента, но и врача. Что касается симптоматической терапии ОРВИ и гриппа, зарегистрированы десятки препаратов для лечения каждого симптома. Так, на сегодняшний день в России зарегистрированы и разрешены к применению около 100 препаратов для лечения острого ринита, в состав которых входят вещества от ксилометазолина до антибиотиков, глюкокортикостероиды (ГКС) и их различные комбинации. Важно, что сайд-эффекты многих лекарственных средств не столь безобидны. Например, наряду с альфа-адреностимулирующим эффектом и устранением отека слизистой оболочки носа частое и длительное применение деконгестантов ксилометазолина и оксиметазолина способно приводить к раздражению и/или сухости слизистой оболочки носоглотки, жжению, парестезии и гиперсекреции, чиханию, временной потере обоняния и развитию медикаментозного ринита. Кроме того, являясь симптоматическими препаратами, они не влияют на гиперпродукцию слизи.

Псевдоэфедрин и фенилэфрин также относятся к популярной группе деконгестантов, механизм действия которых заключается в опосредованном стимулировании альфа-адренорецепторов. Эти препараты часто входят в состав различных комбинаций из антибиотиков и ГКС. Кроме того, фенилэфрин оказывает стимулирующее воздействие на центральную нервную систему (возбудимость). При частом и длительном применении может развиваться медикаментозный ринит. При этом псевдоэфедрин и фенилэфрин не влияют на гиперпродукцию слизи.

Рациональная терапия риносинуситов (в частности, острого ринита) должна быть направлена не только на устранение отека слизистой оболочки носа, но и на очищение носовых ходов и пазух. Это предполагает проведение муколитической терапии.

Перечень муколитических препаратов, официально зарегистрированных Минздравом России [4], насчитывает три десятка различных лекарственных форм. Особое место среди них занимает ацетилцистеин. Согласно анатомической терапевтической и химической классификационной системе Всемирной организации здравоохранения (АТХ-классификации) ацетилцистеин – R05CB01, (S)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic acid – представляет собой производное природной аминокислоты L-цистеина и является муколитиком прямого действия, который разжижает мокроту и облегчает ее отделение. В подгруппе муколитиков препараты N-ацетилцистеина обладают самым быстрым действием за счет прямого воздействия на структуру слизи.

Среди препаратов на основе ацетилцистеина популярен Флуимуцил, который оказывает как мукоурегилирующее действие, увеличивая продукцию сиаломуцинов бокаловидными клетками, так и мукокинетическое, активируя непосредственно реснитчатый эпителий – важнейший компонент процесса санации дыхательных путей. Кроме того, Флуимуцил снижает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, оказывая антиадгезивное действие. Хорошо изучены его свойства как универсального антидота. Препарат уменьшает интоксикацию и является официально зарегистрированным антидотом во всем мире при отравлениях парацетамолом, что приобретает особую значимость в условиях неконтролируемого приема жаропонижающих средств на основе парацетамола (парацетамол входит в состав более 80 торговых наименований). Доказанные антиоксидантные свойства Флуимуцила реализуются двумя путями – за счет свободной тиольной группы (-SH), которая вступает в непосредственное взаимодействие и нейтрализует цитотоксическое воздействие метаболитов воспаления, а также за счет увеличения внутриклеточ-

ного синтеза глутатиона из освобождающегося L-цистеина, являющегося важнейшим фактором защиты от экзо- и эндогенных токсинов [5].

Противовоспалительный эффект ацетилцистеина *in vitro* определяется ингибированием экспрессии рецептора ICAM1 и высвобождения интерлейкина-8 из клеток эндотелия, бронхиального эпителия и эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [6].

Важным критерием выбора препарата является его безопасность. Так, N-ацетилцистеин в терапии ОРВИ и инфекции нижних дыхательных путей у детей без хронической бронхолегочной патологии характеризуется высоким уровнем безопасности, что подтверждено в 20 исследованиях, охватывающих 1089 пациентов (дети от двух месяцев до 13 лет). Причем девять из 20 исследований были рандомизированными клиническими исследованиями. При этом среди лекарственных препаратов при лечении ОРВИ у детей только эффективность муколитических средств доказана в плацебоконтролируемых исследованиях [7, 8]. Высокий профиль безопасности и широкая палитра эффектов стали основными факторами при выборе препарата для терапии ОРВИ у ЧБД. Однако не все механизмы действия ацетилцистеина (Флуимуцила) остаются однозначно изученными. В настоящем исследовании мы попытались не только подтвердить клиническую эффективность детской лекарственной формы Флуимуцила 4%-ного раствора, но и изучить его влияние на ряд метаболических процессов на клеточном уровне.

Материал и методы исследования

К категории ЧБД были отнесены дети, которые не только соответствовали критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова [9], но также имели значения инфекционного индекса выше 1,1.

Согласно дизайну открытого рандомизированного исследования под нашим наблюдением находилось 100 ЧБД:

недуга



- ✓ первая (основная) группа – 60 пациентов в возрасте от трех до 15 лет, получавших Флуимуцил 4%-ный раствор;
- ✓ вторая группа (группа сравнения) – 40 пациентов в возрасте от трех до 15 лет, не получавших Флуимуцил 4%-ный раствор.

Распределение ЧБД на основную группу и группу сравнения осуществлялось случайным образом при соответствующем информированном согласии родителей. Первая группа была поровну (по 30 детей) разделена на подгруппы 1а (дети дошкольного возраста) и 1б (дети школьного возраста). Аналогично была разделена вторая группа: подгруппа 2а – 20 детей дошкольного возраста и подгруппа 2б – 20 детей школьного возраста.

Длительность применения препарата Флуимуцил 4%-ный раствор составила не менее семи дней. Эффективность терапии оценивали на основании клинических признаков (длительность лихорадки, кашля и других респираторных симптомов) в течение всего периода наблюдения при стационарном лечении, на первые, третьи и седьмые сутки при амбулаторном наблюдении.

Из исследования исключались пациенты:

- ✓ потребовавшие назначения антибиотиков, системных или ингаляционных ГКС;
- ✓ по каким-либо причинам прервавшие лечение препаратом Флуимуцил 4%-ный раствор;
- ✓ с гиперчувствительностью к препарату Флуимуцил 4%-ный раствор, компонентам или препаратам неотложной терапии.

Наряду с клиническим наблюдением были проведены исследования продукции фагоцитами активных форм кислорода (АФК) – главного продукта жизнедеятельности этих клеток, оказывающих более мощное прямое противомикробное действие по сравнению с интерферонами [10, 11]. Для оценки функционально-метаболической активности моноцитов и гранулоцитов в гепаринизированной цельной крови использовали метод burst test, позволяю-

щий количественно определить число клеток, подвергшихся «оксидативному взрыву» при инкубации с хемотаксическим пептидом N-формил-MetLeuPhe (fMLP) до и после окончания терапии препаратом Флуимуцил 4%-ный раствор.

За детьми всех групп вели катамнестическое наблюдение в течение двух месяцев.

Результаты и их обсуждение

Чтобы определить реальную нагрузку лекарственными средствами у ЧБД в течение последнего года до настоящего заболевания, был проведен дополнительный сбор анамнестических данных (в том числе по материалам поликлинических выписок и амбулаторных карт). Анализировались сведения о применявшихся лекарственных препаратах. Однако, как известно, значительная часть родителей использует лекарственные средства без согласования с участковым педиатром, ориентируясь на собственные знания или рекомендации при покупке препаратов в аптеках.

Нами установлено, что родители и/или участковые врачи чрезмерно увлекаются не только иммуномодуляторами, но и такими лекарственными средствами, как НПВП, антибиотики и витамины. Мы не нашли ни одного ребенка (как в амбулаторных условиях, так и в стационаре), в анамнезе которого за последний год не было бы случая лечения ОРВИ без антибиотиков и иммуномодуляторов. Особое внимание необходимо обратить на тот факт, что более 30% родителей (практически в каждом третьем случае – 36 детей из 100) не знали, например, об иммуномодулирующих свойствах применявшихся препаратов, назначенных педиатром. И наоборот, порядка 20% родителей (19 детей из 100) были уверены в наличии таковых, несмотря на отсутствие официальной информации (согласно инструкции по применению препарата) об этом свойстве. Не поддается точному анализу приверженность терапии ОРВИ симптоматическими препаратами

в амбулаторных условиях. В подавляющем большинстве случаев родители не могли указать также четких доз и сроков применения лекарственных средств.

Наш клинический опыт и материалы проведенного анализа позволяют утверждать, что нерациональная и агрессивная медикаментозная терапия, предшествующая настоящему ОРВИ и/или применявшаяся в амбулаторных условиях, усугубляет течение болезни. Это проявляется в меньшей эффективности применяемых лекарственных препаратов (например, жаропонижающих), увеличении сроков болезни, риска развития осложнений, экономических затрат и др.

Основной диагноз у обследованных ЧБД всех групп был ОРВИ. При последующем наблюдении за детьми были диагностированы различные осложнения основного заболевания и ряд сопутствующих нозологических форм (табл. 1). Как видно из табл. 1, дети в обеих группах по возникшим осложнениям ОРВИ и сопутствующим нозологическим формам были идентичны. Индивидуальный анализ показал, что у детей дошкольного возраста по сравнению со школьниками в 3 раза чаще встречались такие состояния, как острый катаральный отит, и в 1,5–2 раза – аденовирусная инфекция и хронический аденоидит. Это полностью соответствует возрастной специфике заболеваний ЛОР-органов у детей.

Начало ОРВИ у детей в обеих группах развивалось классически в виде острого заболевания с подъемом температуры до фебрильных цифр, катаральных явлений в ротоглотке или с постепенным началом без выраженной лихорадки с незначительными катаральными явлениями (гиперемия ротоглотки, ринит). Лихорадка была у 41 (82%) дошкольника и у 38 (76%) школьников. В большинстве случаев длительность лихорадки не превышала трех суток. Однако у 9 детей первой группы и у 7 детей второй группы именно длительная лихорадка (трое суток и более) стала причиной госпи-



тализации в стационар. Из числа госпитализированных детей пневмония диагностирована в одном случае в первой группе, в трех случаях во второй группе, что стало причиной исключения этих детей из последующего наблюдения.

Различий между группами не было и по таким симптомам, как затруднение носового дыхания, гиперемия в ротоглотке, наличие хрипов в легких. Тем не менее некоторая возрастная специфика имела место. Затруднение носового дыхания наблюдалось у всех 50 детей дошкольного возраста (100% случаев – суммарно подгруппы 1а и 2а) и у 46 детей школьного возраста (92% случаев – суммарно подгруппы 1б и 2б). Гиперемия в ротоглотке выявлялась в 100% случаев во всех группах. В легких выслушивалось жесткое дыхание у 44 (88%) дошкольников и 40 (80%) школьников обеих групп, проводные хрипы выслушивались в 39 (78%) и 34 (68%) случаях, свистящие хрипы – в 9 (18%) и 8 (16%) случаях соответственно (табл. 1). Все наблюдаемые ЧБД с ОРВИ как в амбулаторных условиях, так и в стационаре получали только симптоматическую терапию. С учетом индивидуальных особенностей детей и течения заболеваний применялись жаропонижающие средства (препараты парацетамола или ибупрофена), симптоматические препараты (капли в нос или уши) и физиотерапевтические процедуры (независимо от остроты процесса).

У ЧБД, не получавших Флуимуцил 4%-ный раствор, через семь дней от начала ОРВИ отмечалось больше случаев с критериями исключения, такими как развитие осложнений, необходимость применения антибактериальных препаратов, системных или ингаляционных ГКС. Уменьшение числа детей с более тяжелым течением ОРВИ и соответственно снижение количества применяемых лекарственных средств в определенной мере можно трактовать как положительный эффект терапии препаратом Флуимуцил (табл. 2).

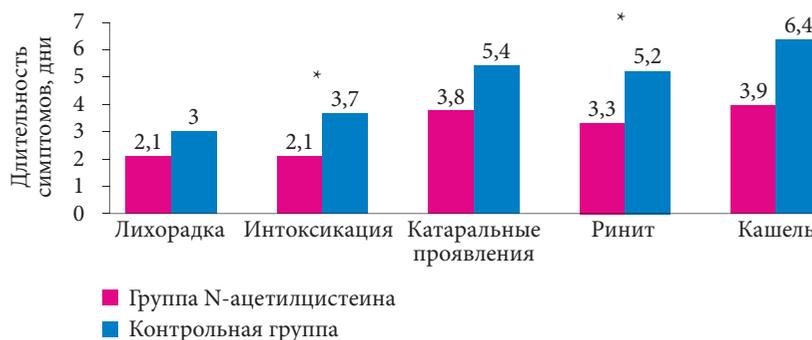
Эффективность терапии у детей оценивали на основании анализа

Таблица 1. Осложнения основного заболевания и сопутствующие нозологические формы, выявленные при обследовании

Нозология	Группа	
	N-ацетилцистеин, (n = 60), %	контрольная (n = 40), %
ОРВИ	100	100
Острый катаральный отит	23,3	27,5
Назофарингит	20,0	17,5
Аденовирусная инфекция	18,3	25,0
Острый бронхит	28,3	30,0
Обструктивный синдром	21,7	17,5
Обострение герпетической инфекции	15,0	17,5
Рецидивирующий отит	15,0	10,0
Хронический тонзиллит	18,3	17,5
Хронический аденоидит	16,7	15,0

Таблица 2. Число детей в обследуемых группах

Число детей	Группа	
	N-ацетилцистеин, абс. (%)	контрольная, абс. (%)
Исходно	60	40
Соответствующих критериям включения через семь дней от начала ОРВИ	50 (83,3)	24 (60)



* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Рисунок. Длительность симптомов ОРВИ у часто болеющих детей

динамики клинических симптомов основного заболевания и его осложнений – купирования признаков интоксикации, катаральных, а также локальных симптомов, нормализации аппетита и сна (см. рисунок). Как видно из рисунка, характер течения ОРВИ у ЧБД, получавших Флуимуцил, отличался от такового у детей группы сравнения. Так, длительность лихорадки в первой группе была практически в 1,5 раза меньше, чем во второй. Длительность катаральных явлений также была

меньше (в 1,4 раза). Однако приходится признать, что статистически достоверных различий по этим признакам между группами не выявлено ($p > 0,05$). На наш взгляд, это объясняется значительной индивидуальной вариабельностью клинических признаков.

У 13 (21,7%) детей основной группы на 2–3-й день терапии отмечался повторный подъем температуры. Температурная реакция не превышала 38°C и расценивалась как индивидуальная особенность детей. У 7 (11,7%) пациентов



по данным анамнеза при развитии любого ОРВИ наблюдалась длительная температурная реакция (10–14 дней) в пределах 37,3–38,0 °С. У троих детей (двое с судорожным синдромом в анамнезе) неадекватная температурная реакция могла быть следствием определенных обменных нарушений, обусловленных перинатальным гипоксически-травматическим поражением центральной нервной системы и индивидуальными особенностями центров терморегуляции. В группах сравнения (подгруппы 2а и 2б) складывалась аналогичная ситуация: у 10 (18,3%) пациентов зарегистрирован повторный подъем температуры. При этом во второй группе остаточные гипоксические проявления отмечались у 6 (15%) больных. Наибольшие и статистически достоверные различия в течении ОРВИ выявлены при анализе длительности симптомов интоксикации, кашля и ринита. На рисунке видно, что длительность ринита и кашля у детей были меньше в 1,57 и 1,64 раза ($p > 0,05$). Очевидно, что муколитический препарат проявлял ряд описанных ранее дополнительных свойств (мукокинетическое, антиадгезивное, антиоксидантное и др.) [12, 13], положительно влиявших на течение ОРВИ у ЧБД.

На внедрение возбудителя организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных ре-

акций, в том числе иммунных, направленных на ограничение его репродукции и последующую элиминацию, а в конечном итоге на полное восстановление возникающих структурно-функциональных нарушений [14–16]. В системе защитно-приспособительных реакций организма фагоцитозу как одному из ведущих звеньев иммунной системы уделяется особое внимание. Современные научные данные свидетельствуют о том, что одной из важнейших функций фагоцитирующих клеток является продукция интерлейкинов, что способствует формированию специфической иммунной реакции. Фагоциты активно реагируют на разнообразные сигналы о дестабилизации внутренней среды. Решающее значение в предупреждении инфекции имеет наличие на поверхности слизистых оболочек секреторного иммуноглобулина (Ig) А, при дефиците которого повышается проницаемость слизистой оболочки. Предполагается, что секреторный IgА модулирует выработку медиаторов воспаления, влияя на активность протеинкиназы С, участвует в регуляции респираторного взрыва.

В основе респираторного (кислородного) взрыва лежит резкое повышение образования никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в клетке в результате активации ферментативных ре-

акций. Интенсивно продуцируемые при этом активные формы кислорода оказывают выраженное биоцидное действие. Данный мощный цитоксический эффект АФК необходим организму для быстрого уничтожения чужеродных организмов, однако неконтролируемый процесс образования свободных радикалов может приводить к необратимым повреждениям клеток в тканях. Под влиянием избытка АФК происходит торможение различных ресничек респираторного эпителия. Не исключены и значительные метаболические нарушения, повреждение тканей, что нередко определяет тяжесть инфекционного заболевания. Таким образом, вследствие неконтролируемой активации фагоцитов могут развиваться разрушительные процессы в тканях, что предупреждается или регулируется различными многоступенчатыми механизмами антиоксидантной системы.

Существенную роль в сдерживании генерации свободных радикалов играют защитная глутатионовая система организма и глутатион-зависимые ферменты. Глутатион участвует в процессах детоксикации организма и защите слизистых оболочек от различных повреждений. Предшественником глутатиона считается аминокислота цистеин, образующаяся в печени при распаде ацетилцистеина, что и обес-

Таблица 3. Значения уровней АФК в моноцитах и гранулоцитах у детей

Исходно			Динамика		
спонтанный уровень (у.е.)	индуцированный fMLP (у.е.)	индекс активации	спонтанный уровень (у.е.)	индуцированный fMLP (у.е.)	индекс активации
<i>моноциты</i>					
0,74 ± 0,29	2,79 ± 1,02* p < 0,01	3,77 ± 0,93	0,90 ± 0,28	5,19 ± 1,16	5,77 ± 0,30* p < 0,01
0,77 ± 0,34	2,76 ± 1,14* p < 0,05	3,58 ± 1,02	0,82 ± 0,32	2,90 ± 1,28	3,54 ± 0,68** p < 0,001
<i>гранулоциты</i>					
6,83 ± 2,32	11,79 ± 4,12* p < 0,02	1,73 ± 0,59	13,86 ± 2,03* p < 0,01	21,82 ± 3,04	1,57 ± 0,29
6,45 ± 3,04	11,67 ± 4,69* p < 0,05	1,81 ± 0,67	9,15 ± 2,12* p > 0,05	14,15 ± 5,13	1,55 ± 0,39

* Различия достоверны по сравнению с исходными значениями.

** Различия между группами достоверны.



печивает не прямое антиоксидантное действие препарата. В то же время его прямое антиоксидантное действие обеспечивается наличием свободной тиольной группы, взаимодействующей с электрофильными группами свободных радикалов и реактивных метаболитов кислорода. У ЧБД наблюдается напряженность процессов иммунного реагирования и нарушение межклеточных взаимодействий, что подтверждается изменением показателей местной специфической и неспецифической резистентности и проявляется в снижении уровня комплемента, лизоцима, IgG, IgM, секреторного IgA и дисфункции фагоцитоза. Установлено, что рецидивирующие и хронические и респираторные заболевания отрицательно влияют на биоцидные свойства фагоцитов, снижая антимикробный потенциал и способствуя истощению наиболее чувствительных систем. Учитывая эти факты, в нашей работе было изучено влияние препарата Флуимуцил на продукцию АФК в фагоцитах в процессе респираторного взрыва. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что эффективность фагоцитоза в гранулоцитах и моноцитах характеризуется колоссальными индивидуальными различиями, определяя составляющие, в значительной степени так называемую иммунологическую индивидуальность, что полностью согласуется с современной теорией прайминга фагоцитов. В соответствии с этой теорией значение имеет не только количество фагоцитирующих клеток в кровотоке и тканях, их способность захватывать и «переваривать» патогены, но и конкретное пороговое значение, при котором включаются эффекторный механизмы киллинга, то есть лавинообразно нарастающая продукция АФК. Чем активнее фагоцит, чем раньше он начнет массивную продукцию АФК, тем меньше вероятность генерализации инфекции. Поэтому было выделено состояние фагоцитов, при котором эти клетки на минимальное воздейст-

вие дают максимальный ответ – прайминг [11]. Исходно в моноцитах ЧБД нами обнаружены значительные индивидуальные колебания как спонтанной, так и fMLP-индуцированной продукции АФК. В частности, при средней величине спонтанной продукции АФК у дошкольников 0,29 у.е. и у школьников 0,34 у.е. ошибка средней составила от 39 до 44%. Величина индекса активации (соотношение АФКfMLP/АФКспонт) также значительно варьировала – от 25 до 29% и не зависела от возраста обследованных детей. При этом индивидуальный анализ показал, что наиболее низкие показатели спонтанной и индуцированной продукции АФК характерны для ЧБД, у которых в течение последнего года наблюдалось обострение хронической вирусной инфекции и/или неоднократно проводились курсы антибиотикотерапии. Однако статистически значимых различий не выявлено вследствие больших величин вариаций измеряемых показателей. Это согласуется с результатами исследований Е.Г. Гайнановой [17], показавшей снижение уровня продукции АФК в фагоцитах у пациентов при обострении герпесвирусной инфекции. В гранулоцитах средние значения спонтанного уровня продукции АФК составили от $6,83 \pm 2,32$ у.е. в первой группе, $6,45 \pm 3,04$ у.е. – во второй, а индекс (коэффициент) активации варьировал от $1,73 \pm 0,59$ до $1,81 \pm 0,67$ соответственно (табл. 3). Отметим, что и для этого типа клеток были характерны значительные индивидуальные колебания – от 34 до 47% от средних величин для каждой группы. Однако какой-либо четкой зависимости между показателями, возрастными или клиническими особенностями не выявлено. Тем не менее изменения уровней спонтанной и индуцированной продукции АФК в определенной степени могут быть следствием как истощения ресурса клеток, так и формирующего у ЧБД, в том числе под влиянием разнообразных лекарственных препаратов,

дисбаланса в сложном многокомпонентном процессе фагоцитарных реакций.

После проведенной терапии у ЧБД, как получавших, так и не получавших Флуимуцил, в моноцитах практически не изменилась спонтанная продукция АФК (табл. 3). Однако индекс активации значительно увеличился до $5,77 \pm 0,30$ в первой группе при сопоставлении как с исходными показателями ($p < 0,01$), так и с данными у детей в группе сравнения – $3,54 \pm 0,68$ через семь дней от начала лечения ($p < 0,001$). В группе сравнения данный индекс также несколько повышался, но эти изменения у ЧБД, не получавших Флуимуцил, были статистически недостоверны ($p > 0,05$). Для гранулоцитов принципиальным было значительное увеличение спонтанного уровня продукции АФК, достигнутого на фоне терапии Флуимуцилом двукратного увеличения – $13,86 \pm 2,03$ у.е. ($p < 0,01$). Они достоверно отличались от соответствующих показателей в группе сравнения – $9,15 \pm 2,12$ у.е. ($p < 0,05$). Индекс стимуляции остался практически без изменений (1,57) скорее всего вследствие исходного значительного истощения внутренних запасов клеток у данной категории детей. Приведенные данные свидетельствуют о том, что препарат Флуимуцил действительно влияет на внутриклеточные процессы, восстанавливая их ресурс и повышая продукцию активных форм кислорода, необходимых для полноценного фагоцитоза.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании препарата Флуимуцил 4%-ный раствор:

- ✓ наблюдается более легкое течение ОРВИ у ЧБД как дошкольного, так и школьного возраста, что подтверждается уменьшением основных симптомов ОРВИ – длительности и выраженности лихорадки, симптомов интоксикации, катаральных явлений, а также проявлений ринита и кашля;

недуга



- ✓ уменьшается число случаев осложненного течения ОРВИ, требующих более длительного лечения, применения сильнодействующих препаратов, в том числе антибиотиков и гормонов, а также госпитализации детей;
- ✓ происходит существенное положительное изменение на уровне функции фагоцитирующих

клеток, характеризующееся достоверным увеличением индекса активации в моноцитах и значительным возрастанием спонтанного уровня продукции активных форм кислорода в гранулоцитах. Одним из возможных объяснений подобных изменений может быть нормализация или стабилизация окислительно-восстановитель-

ных процессов в ответ на антиоксидантные эффекты ацетилцистеина как за счет наличия тиоловых групп, так и за счет процессов восстановления глутатиона.

Между тем необходимы более детальные исследования влияния ацетилцистеина на механизмы функционирования различных типов фагоцитирующих клеток. *

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. М.: Контимед, 2001.
2. Тимченко В.Н., Чернова Т.М. Современные методы профилактики гриппа // Терра Медика. 2005. № 4. С. 14–18.
3. Романцов М.Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей. СПб., 2006.
4. www.grls.rosminzdrav.ru.
5. Г.А. Самсыгина. Часто болеющие дети: проблема патогенеза, диагностики и терапии // Практика педиатра. 2005. № 12. С. 38–43.
6. Radomska-Lesniewska D.M., Sadowska A.M., Van Overveld F.J. et al. Influence of N-acetylcysteine on ICAM-1 expression and IL-8 release from endothelial and epithelial cells // J/ Physiol/ Pharmacol. 2006. Vol. 57. Suppl. 4. P. 325–334.
7. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. № 2. P. 209–221.
8. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. 2001. Vol. 322. № 7297. P. 1271–1274.
9. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород, 2003.
10. Roitt I.M., Brostoff J., Male D.K. 1996. Immunology, 4th ed. Gower Medical Publishing Ltd, London.
11. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи современной биологии. 1999. Т. 119. № 5. С. 461–474.
12. Самсыгина Т.Л., Казюкова Т.В., Выхристюк О.В. и др. Применение препарата ацетилцистеин в терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей у детей // Педиатрия. 1995. № 3. С. 76.
13. Балясинская Г.Л., Минасян В.С., Качкаева Е.Д. Опыт применения ринофлуимуцила и флуимуцила-антибиотика при лечении синуситов у детей. Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. Сборник трудов сотрудников кафедры. М., 2001.
14. Булыгин Г.В., Казакова Г.Н., Каспаров Э.В. Особенности структурно-метаболических параметров Т- и В-лимфоцитов здорового человека и при некоторых патологических состояниях. Красноярск: Сибирь, 1998.
15. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004.
16. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Аллергология и иммунология. 2002. Т. 3. № 1. С. 136–144.
17. Гайнанова Е.Г. Клинико-иммунологические особенности и обоснование терапии варицелла-зостер герпесвирусной инфекции рекомбинантным гамма-интерфероном: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012.

Efficacy of Fluimucil (acetylcysteine) in treatment of acute respiratory diseases in sickly children

S.O. Klyuchnikov

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Sergey Olegovich Klyuchnikov, clinika.dek@gmail.com

An open randomized study on efficacy of Fluimucil 4% solution was conducted in sickly children with acute respiratory viral infections (ARVI). The drug was administered for at least seven days. Efficacy of therapy was assessed by analyzing clinical signs (fever duration, coughing and other respiratory symptoms) checked in patients during the whole period of hospital stay as well as on day 1, 3 and 7 under outpatient observation. Results of the study revealed that patients treated with Fluimucil 4% solution had ameliorated course of ARVI, reduced incidence rate of complicated course of disease that resulted in prolonged administration of highly potent drugs. Moreover, function of phagocytic cells was noted to be substantially improved.

Key words: acute respiratory viral infections, sickly children, acetylcysteine

ФЛУИМУЦИЛ®

оригинальный ацетилцистеин

раствор

для приема внутрь

Эффективен от кашля,
безопасен для ребенка

ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



НОВИНКА

Муколитическое средство.
Раствор для приема внутрь 40 мг/мл

Эффективно разжижает мокроту.
Быстро избавляет от кашля

Имеет высокий профиль
безопасности для детей*

Не содержит сахара и спирта**

*Duijvestijn YCM, Mourdi N, Smucny J, Pons G, Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). The Cochrane library 2009, issue 3. **инструкция по медицинскому применению препарата

ООО "Замбон фарма" Zambon Россия, 119002, Москва, Глазовский переулок, дом 7, офис 17, тел.:+7(495)933-38-30/32, Факс +7(495)933-38-31

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Клиническое значение антилейкотриеновых препаратов в современной терапии бронхиальной астмы у детей

Ю.Л. Мизерницкий

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Мизерницкий, yulmiz@mail.ru

В статье обобщены современные данные о роли лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы у детей и антилейкотриеновых препаратов в терапии заболевания. Определены перспективы и ключевые показания к применению монтелукаста в терапии бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

В свете современных представлений патогенез бронхиальной астмы многообразен [1–3]. Унификация взглядов на бронхиальную астму, подходы к ее диагностике и лечению связаны с разработкой и внедрением международного консенсуса GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) (1995, пересмотр 2011) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) (новая версия (2006) разработана в рамках Федеральной целевой программы «Дети России» 2003–2006 гг.) [3, 4]. Как известно, в основе заболевания бронхиальной астмой (БА) у детей лежит аллергическое воспаление слизистой оболочки бронхов. При этом в воспалительном процессе задействованы различные клетки организма и вырабатываемые ими биологически активные молекулы – цитокины. Одним из ключевых факторов, участвующих в пато-

генезе аллергического воспаления, являются лейкотриены. Их совокупность впервые была описана патофизиологами в качестве «медленно действующей субстанции анафилаксии», а впоследствии расшифрована как четыре вида синтезируемых в ходе аллергической реакции лейкотриенов (LT) – В, С, D и E. Активация фосфолипазы А под действием специфических и неспецифических стимулов приводит к отщеплению из состава клеточных мембран полиненасыщенных жирных кислот, в частности арахидоновой кислоты. Дальнейший метаболизм арахидоната происходит в двух направлениях. Под действием циклооксигеназы образуются простагландины и тромбоксаны, а под действием 5-липоксигеназы – лейкотриены (см. рисунок) [1]. В отличие от преформированных (ранее накопленных в тучных клетках) вновь синтезируемые в ходе аллергической реакции медиаторы, каковыми являются лейкотриены, высвобождаются несколько позже

и играют основную роль в поддержании аллергического процесса и развития БА.

Так, у больных БА повышенный уровень лейкотриенов обнаруживается в плазме, бронхиальном секрете, бронхоальвеолярной лаважной жидкости [5]. Показана выраженная корреляция уровней LTC₄ и LTD₄, высвобождаемых из стимулированных лейкоцитов *in vitro*, и тяжести БА у детей.

Основными клетками – продуцентами лейкотриенов являются гранулоциты (в первую очередь эозинофилы), макрофаги и тучные клетки. Синтез LTC₄ усиливается под воздействием интерлейкина-4, других Th₂-цитокинов и снижается под действием эндотоксина. Роль лейкотриенов в патогенезе БА разнообразна. Они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный клиренс и привлекают клетки в очаг воспаления [6]. Лейкотриены C₄, D₄, E₄ вызывают выраженную бронхоконстрикцию в периферических и центральных дыхательных путях (в 100–1000 раз сильнее, чем гистамин) в ответ на различные стимулы – реакцию «антиген – антигено», стимуляцию рецепторов комплемента и др. Лейкотриен В₄ – мощный хемоаттрактант для нейтрофилов. Лейкотриены являются основными медиаторами бронхи-



альной обструкции, вызванной физической нагрузкой и гипервентиляцией при вдыхании большими БА холодного сухого воздуха. Помимо локального действия в дыхательных путях лейкотриены обладают системными механизмами поддержания Th_2 -опосредованных реакций. Воздействием лейкотриенов объясняются тяжелейшие астматические проявления, связанные с ингибированием циклооксигеназы под воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и многократным увеличением синтеза лейкотриенов у лиц с наследственной метаболической аномалией, известной как аспириновая триада, или аспириновая астма [1].

После определения роли лейкотриенов в развитии аллергии и БА резко возрос интерес к поиску средств контроля синтеза и действия этих медиаторов аллергии.

Для воздействия на разные звенья каскада метаболизма арахидоновой кислоты были разработаны соответствующие классы лекарственных препаратов [7]:

- ✓ ингибиторы 5-липооксигеназы, напрямую блокирующие активность фермента и синтез лейкотриенов (в частности, zileuton – в России не зарегистрирован);
- ✓ антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов, селективно блокирующие связывание лейкотриенов с соответствующими рецепторами (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст).

Многократные рандомизированные клинические исследования антилейкотриеновых препаратов показали их высокую эффективность в терапии гиперреактивности и аллергического воспаления бронхов при БА у взрослых и детей [8–11]. Наиболее востребован антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст, уменьшающий симптомы БА у детей, обеспечивающий бронхопротективное действие, противовоспалительный эффект и предотвращающий ремоделирование дыхательных путей [12, 13]. Положительный эффект монтелукаста проявляется уже в первые сутки приема, а длительное (до 80

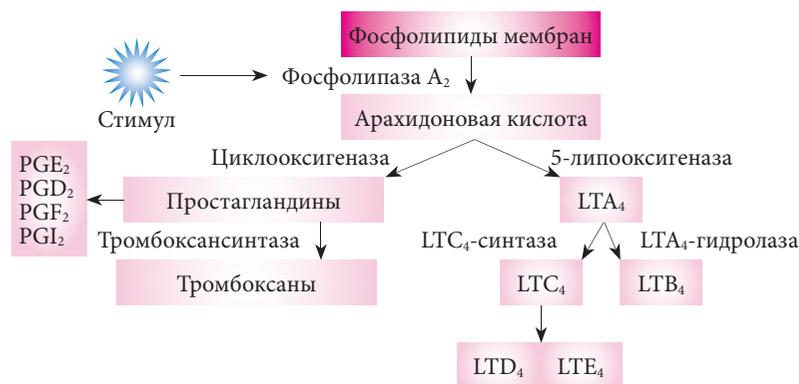


Рисунок. Схема синтеза лейкотриенов в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты

недель) применение у детей не вызвало тахифилаксии и возрастания частоты побочных эффектов [14]. Препарат монтелукаст применяется у детей с двух лет. Показана одинаковая эффективность базисной терапии монтелукастом и ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) флутиказоном при нетяжелой бронхиальной астме у детей [15]. При этом монтелукаст отчетливо уменьшал количество обращений больных БА за экстренной медицинской помощью и расходы на лечение [16].

В России монтелукаст зарегистрирован в виде жевательных таблеток по 4 мг (для детей 2–5 лет) и по 5 мг (для детей 6–14 лет), а также в виде таблеток в оболочке по 10 мг (для детей старше 14 лет и взрослых). Препарат применяют один раз в сутки, жевательные таблетки на ночь после еды, таблетки в оболочке – независимо от приема пищи [3].

В отличие от среднетяжелой и тяжелой БА, когда однозначно рекомендуется применение в качестве базисной терапии ИГКС, при легкой форме для базисного лечения можно применять монотерапию монтелукастом [15]. В проведенных клинических исследованиях отмечено снижение частоты обострений и достоверное улучшение функции легких. При необходимости усиления терапии БА альтернативой увеличению дозы ИГКС может быть добавление к терапии антилейкотриенов [3]. Патогенез БА чрезвычайно многообразен. В ее фенотипической реализации, несмотря на общую

направленность, задействованы различные патогенетические механизмы. Это дает врачам основание выделять отдельные фенотипы БА, обусловленные превалированием в патогенезе тех или иных иммунологических механизмов, влияющих на клинические проявления заболевания.

С учетом опыта клинического применения монтелукаста сформулированы современные показания к преимущественному применению данного препарата. Так, монтелукаст рекомендован пациентам с БА и сопутствующим аллергическим ринитом, во всех случаях бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или холодным воздухом; при БА, провоцируемой вирусной (особенно риновирусной) инфекцией у детей первых лет жизни. Кроме того, показана эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных с непереносимостью аспирина и других НПВП [1, 2, 3, 17]. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в целом хорошо переносятся пациентами. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении монтелукаста, сопоставима с эффектом применения плацебо в течение как короткого, так и длительного периода лечения. Ощутимые, но достаточно редкие побочные эффекты – боли в животе, головокружение, галлюцинации [18, 19]. В то же время активному использованию антилейкотриеновых препаратов препятствует их относительно высокая стоимость. С этой точки зрения перспективным яв-

недидатрия

ляется применение качественных генерических препаратов из группы антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Недавно зарегистрированный в России монтелукаст компании «Сандоз» под торговым наименованием Монтелар® полностью соответствует этим ожиданиям. При более доступной цене препарат имеет высокий профиль

эффективности и безопасности и обладает доказанной терапевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью оригинальному препарату. Появление Монтелара® существенно расширило возможности применения новой перспективной группы препаратов в клинической практике педиатров, пульмонологов и аллергологов.

Следует признать, что антилейкотриеновые препараты заняли свою нишу в терапии бронхиальной астмы у детей, продемонстрировали клиническую эффективность, особенно при патогенетических вариантах заболевания. Несомненно, это позволяет говорить об их широком применении в недалеком будущем. ✪

Литература

- Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999.
- Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма // Н.Н. Розина, Ю.Л. Мизерницкий. Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012.
- Генне Н.А., Колосова Н.Г. К 15-летию первой Национальной программы по бронхиальной астме у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2013. № 13. С. 204–212.
- Csoma Z., Kharitonov S.A., Balint B. et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. № 10. P. 1345–1349.
- Visitsunthorn N., Chirdjirapong V., Santadilog S. et al. The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity and lung function in asthmatic children aged 6–13 years // Asian Pac. J. Allergy. Immunol. 2011. Vol. 29. № 2. P. 127–133.
- Pauwels R.A., Joos G.F., Kips J.C. Leukotrienes as therapeutic target in asthma // Allergy. 1995. Vol. 50. № 8. P. 615–622.
- Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
- Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of asthma in children aged 2 to 5 years // Pediatrics. 2001. Vol. 108. № 3. E48.
- Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. 2010. Vol. 10. № 4. P. 370–376.
- Wahn U., Dass S.B. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma // Clin. Ther. 2008. Spec. № 30. P. 1026–1035.
- Henderson W.R.Jr., Chiang G.K.S., Tien Y.T. et al. Reversal of allergen-induced airway remodeling by CysLT1 receptor blockade // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. № 7. P. 718–728.
- Pizzichini E., Leff J.A., Reiss T.F. et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14. № 1. P. 12–18.
- Knorr B., Matz J., Bernstein J.A. et al. Montelukast for chronic asthma in to children: a randomized trial. Pediatric Montelukast Study Group // JAMA. 1998. Vol. 279. № 15. P. 1181–1186.
- Massingham K., Fox S., Smaldone A. Asthma therapy in pediatric patients: a systematic review of treatment with montelukast versus inhaled corticosteroids // J. Pediatr. Health Care. 2014. Vol. 28. № 1. P. 51–62.
- Stanford R.H., Shah M., Chaudhari S.L. Clinical and economic outcomes associated with low-dose fluticasone propionate versus montelukast in children with asthma aged 4 to 11 years // Open Respir. Med. J. 2012. Vol. 6. P. 37–43.
- Генне Н.А., Фарбер И.М. Применение антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста для лечения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни // Пульмонология. 2009. № 5. С. 113–118.
- Callero-Viera A., Infante S., Fuentes-Aparicio V. et al. Neuropsychiatric reactions to montelukast // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2012. Vol. 22. № 6. P. 452–453.
- Kocyigit A., Gulcan Oksuz B., Yazar F. et al. Hallucination development with montelukast in a child with asthma: case presentation // Iran. J. Allergy. Asthma Immunol. 2013. Vol. 12. № 4. P. 397–399.

Clinical significance of antileukotriene drugs in modern therapy of bronchial asthma in children

Yu.L. Mizernitsky

Research Clinical Institute of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Yury Leonidovich Mizernitsky, yulmiz@mail.ru

Contemporary data about a role of leukotrienes in pathogenesis of bronchial asthma in children as well as antileukotriene drugs used for its therapy are summarized. Prospects and key indications for using montelukast in therapy of bronchial asthma in children are defined.

Key words: children, bronchial asthma, antileukotriene drugs, montelukast

Монтелукаст® Монтелар® Дышать здорово!

1 РАЗ
В ДЕНЬ



Реклама

Рег. номера: ЛП-001562, ЛП-001546

- **КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ЛЕГКОЙ АСТМЫ ПРИ МОНОТЕРАПИИ ЗА СЧЕТ МНОГОНАПРАВЛЕННОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА¹**
- **ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АСТМЫ ЗА СЧЕТ ДВОЙНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ²**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МОНТЕЛАР®.
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Монтелукаст. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Таблетки жевательные 4 и 5 мг; таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания; лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (для детей от 6 лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой; облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг); детский возраст до 2-х лет (для таблеток 4 мг), детский возраст до 6 лет (для таблеток 5 мг), детский возраст до 15 лет (для таблеток 10 мг); фенилкетонурия (для таблеток 4 и 5 мг). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Монтелар® принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи. Препарат назначается детям под наблюдением взрослых. Для детей от 2 лет до 5 лет: одна жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки, перед сном. Применение жевательных таблеток монтелукаста 4 мг не рекомендуется в возрасте до 2 лет. Для детей от 6 до 14 лет: одна жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки, перед сном. Применение жевательных таблеток Монтелар® 5 мг не рекомендуется в возрасте до 6 лет. Для лечения бронхиальной астмы, облегчения симптомов аллергического ринита у детей от 15 лет и взрослых: по 1 таблетке 10 мг один раз в сутки, перед сном. Для профилактики у детей от 15 лет и взрослых, страдающих бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой: по 1 таблетке 10 мг один раз в сутки, перед сном в течение 2-4 недель, при отсутствии удовлетворительного эффекта следует назначить дополнительную или альтернативную терапию. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** инфекции верхних дыхательных путей; реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, эозинофильная инфильтрация печени, ангионевротический отек; головная боль, головокружение, сонливость, парестезии/гипестезии, судороги, гиперемия; нарушения сна, психоэмоциональное возбуждение, депрессия, суицидальные мысли и поведение, сонливость; ощущение сердцебиения, тремор; тошнота; ощущение жжения, покраснение, зуд, сыпь, усталость; зрительная боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота; повышение активности печеночных трансаминаз АЛТ, АСТ, холестатический гепатит, повреждение гепатоцитов, чаще всего на фоне сопутствующей медикаментозной терапии или имеющейся патологии печени (различные формы гепатита), панкреатит; артралгия, миалгия, включая мышечные спазмы; фарингит, кашель, синусит, ринорея; отит; астеня/утомляемость, недомогание, отеки, гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников
* Швейцарский подход к качеству

RU1404199884

¹ Bigsard H. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 Year Old Children with intermittent asthma a leukotriene Receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 Years, Am J Crit Care Med Vol 171, pp 315-322,2005.
² По Marc Peters-Golden M.D. and William R. Henderson, Jr., M.D.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Научный центр
здоровья детей РАМН

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

Пептидный препарат для интраназального введения в педиатрии и психоневрологии

В.М. Студеникин

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

В статье рассматривается отечественный нейропептидный препарат Семакс, являющийся синтетическим аналогом фрагмента АКТГ 4–10 и предназначенный для интраназального введения. Приводятся общие сведения и краткая история препарата, механизмы действия, фармакологические и фармакокинетические свойства, показания/противопоказания к применению, особенности дозирования и использования в детском возрасте (0–18 лет), а также побочные эффекты и нежелательные явления. Рассматриваются отечественные и зарубежные данные об экспериментальных и клинических исследованиях Семакса, а также опыт и перспективы его применения.

Ключевые слова: Семакс, нейропептид, ноотроп, адреноректорикотропный гормон, фрагмент АКТГ 4–10

Пептидные препараты являются эффективными средствами фармакотерапии и используются в неврологии и нейропедиатрии [1]. На протяжении последних десятилетий неврологи России, Украины и ряда других стран, в частности стран бывшей Югославии, успешно применяют препарат Семакс.

Общие сведения и краткая история препарата

После появления в 1982 г. в международной прессе данных о фармакологии отдельных фрагментов адреноректорикотропного гормона (АКТГ) и их положительном влиянии на функции центральной нервной системы (ЦНС) в России на протяжении полутора десятков

лет разрабатывали и испытывали препарат Семакс [2].

Семакс (0,1%-ный раствор) – синтетический гептапептид – аналог фрагмента АКТГ 4–10 (метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин), лишенный гормональной активности [3, 4]. Семакс относится к группе нейропептидов, обладающих ноотропным и адаптивным эффектами [5–7]. Общая химическая формула препарата $C_{39}H_{55}N_9O_{12}S$, молекулярная масса 873,97.

Семакс является пептидом с оригинальной аминокислотной последовательностью, защищен государственным патентом, производится в России и относится к фармакотерапевтической группе «Ноотропные и психостимулирующие средства» (код АТС № 06ВХ) [8].

Считается, что механизм действия Семакса основан преимущественно на модуляции адаптивных изменений клеточного метаболизма лимбической системы, приво-



дящих к гиперпродукции цикло-АМР [6–8]. Кроме того, препарат влияет на уровни моноаминов, ацетилхолинэстеразной активности и дофаминовые рецепторы ЦНС [9].

Экспериментальные и клинические исследования препарата Семакс

На протяжении 1980–90-х гг. в отношении препарата Семакс неоднократно проводили:

- ✓ доклинические испытания у лабораторных животных (1982–1990 гг.). Доказано отсутствие гормонального и наркотического эффектов, токсичности, индукции синдрома привыкания;
- ✓ клинические испытания фазы I (1990–1994 гг.) с участием 303 пациентов (200 больных принимали Семакс, 103 – традиционную терапию, 59 – двойное плацебо);
- ✓ клинические испытания фазы II (1994–1996 гг.) с участием 1000 пациентов. Доказано соответствие препарата всем требованиям Минздрава России. Показан к назначению здоровым лицам для стимуляции адаптационных способностей организма в условиях эмоциональных, психических и физических перегрузок;
- ✓ клинические испытания при заболеваниях зрительного нерва (сосудистой, токсико-аллергической, воспалительной этиологии и частичной атрофии зрительных нервов) у взрослых (1997 г.). Обследовано 74 пациента в возрасте от 16 до 84 лет. Выявлено благоприятное действие на выраженность и темпы восстановительных процессов; потенцирование/повышение зрительных функций; возможность интраназального применения и эндоназального электрофореза; обеспечение улучшения зрительных функций за счет положительной динамики зрительного нерва; повышение остроты зрения/расширение границ поля зрения/повышение электричес-

кой чувствительности и проводимости зрительного нерва/сетчатки. Защищает нервную ткань от последствий повреждения, увеличивает положительную клиническую динамику (прирост остроты зрения, суммарного поля зрения, повышение электрической чувствительности и проводимости зрительного нерва, улучшение цветового зрения). Возможно использование в качестве неотропного средства в лечении заболеваний зрительного нерва сосудистой, воспалительной, токсико-аллергической этиологии, а также в терапии частичной атрофии зрительного нерва.

На основании последнего исследования Фармакологический комитет РФ решением от 27.05.99 № 4 разрешил применение Семакса в виде 0,1%-ного раствора для лечения заболеваний зрительного нерва. После дополнительных исследований токсичности Семакса у неполовозрелых животных (острая и хроническая токсичность, местнораздражающее действие) Фармкомитет разрешил клинические испытания 0,1%-ного раствора Семакса для интраназального введения у детей.

Сотрудниками кафедры нервных болезней педиатрического факультета РГМУ (2000) представлены данные о клиническом исследовании Семакса в терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей. Помимо оценки эффективности и безопасности Семакса при лечении СДВГ у детей проводили сравнение его терапевтического эффекта с таковым пирacetам [10]. 78 пациентов в возрасте 7–10 лет были разделены на три группы. Пациенты первой группы принимали Семакс в дозе 12 мкг/кг в два приема в течение 30 дней, пациенты второй группы использовали пирacetам в дозе 40 мг/кг в два-три приема в течение 30 дней. Пациенты третьей (контрольной) группы принимали поливитаминный препарат Пиковит (по одной таблетке перорально однократно через день

в течение одного месяца). Результаты исследования позволили констатировать положительный эффект применения препарата Семакс, оцениваемый по комплексу показателей (определение IQ по тесту Векслера, исследование координаторной сферы по методу М.В. Denckla, анкетирование родителей по структурированному опроснику С.К. Connors, исследование слухоречевой и зрительной памяти методом «Лурия-90», батарея тестов по исследованию сферы внимания, электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и т.д.). Так, положительный эффект (улучшение характеристик поведения, показателей моторики, внимания и памяти) на фоне терапии Семаксом был получен у 50% пациентов с СДВГ (при использовании пирacetам он отмечен у 48% детей, поливитаминного комплекса лишь у 10%). В дополнение к этому при лечении Семаксом детей с СДВГ отмечены положительные изменения биоэлектрической активности мозга (уменьшение выраженности медленноволновой и/или пароксизмальной активности, а также медленного роландического ритма, отмечавшихся в исходной записи ЭЭГ) [10]. Аналогичные данные были получены в дальнейшем при ЭЭГ-обследовании детей со сходной патологией в НЦЗД РАМН [11].

Сотрудники клиники НЦЗД РАМН (2001) оценивали эффективность и безопасность препарата, а также сравнивали его терапевтическое действие с таковым глицина при минимальной мозговой дисфункции (ММД). Всего под наблюдением находилось 28 пациентов в возрасте от 9 до 15 лет. 18 пациентов первой группы получали Семакс в дозе 10–12 мкг/кг в два приема в течение месяца. Десять пациентов второй группы принимали глицин в дозе 400 мг/сут в два приема в течение месяца. По данным комплексного обследования, включавшего использование тестовых компьютерных систем «Ритмотест», «Мнемотест» и «Бинатест» (до начала и по окончании курса терапии препаратом Семакс),

недидакция



у пациентов зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей, характеризующих внимание ($p < 0,01$), память ($p < 0,001$) и восприятие ($p < 0,01$). Кроме того, у детей отмечалось улучшение поведения и качества сна. Результаты исследования позволили заключить, что интраназальное применение Семакса (0,1%-ный раствор) при ММД сопровождается значительной положительной динамикой со стороны функций внимания, восприятия, психомоторной и аналитико-синтетической деятельности при хорошей переносимости препарата и отсутствии серьезных побочных эффектов [11].

Сотрудники отдела по изучению психической патологии раннего детского возраста Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) РАМН (2000) использовали препарат Минисем (с содержанием 5 мкг Семакса в одной капле 0,01%-ного раствора) в лечении 25 детей с нарушениями психического развития и проявлениями ранней психической патологии психогенного, церебрально-органического генеза, а также пограничного и психотического уровней (возраст 2,5–5 лет). Разовая доза препарата составляла 2–6 капель (10–30 мкг Семакса), а продолжительность курса лечения – десять дней. В контрольную группу (25 пациентов) вошли дети аналогичного возраста с психическими расстройствами, получавшие традиционные ноотропные средства (глицин, кальция гопантенат). Результаты проведенного исследования продемонстрировали достоверное улучшение в группе детей, получавших Минисем, по следующим признакам:

- ✓ агрессивность;
- ✓ психосоматические и соматовегетативные расстройства;
- ✓ расстройства внимания;
- ✓ нарушения мышления и памяти;
- ✓ аутистические расстройства (указаны только показатели с коэффициентом различий $p < 0,05$).

Исследователи из отдела по изучению психической патологии

раннего детского возраста НЦПЗ РАМН дали положительную оценку переносимости и терапевтической эффективности препарата Минисем [12].

Ранее в условиях *in vitro* проводились исследования стимуляции кортикостероидного синтеза в изолированных клетках надпочечников у крыс под воздействием фрагментов АКТГ (АКТГ 1–24 и 5–10) в сравнении с таковым препарата Семакс. При этом определяли стимуляцию меланоцитов кожи, в результате чего было установлено, что обе упомянутые полипептидные фракции АКТГ достоверно стимулировали синтез кортикостероидов изолированных клеток надпочечников и потемнение кожи, в то время как Семакс не оказывал подобных эффектов. Приведенные данные доказывают, что Семакс не обладает гормональной активностью. Это принципиально важно при его использовании в терапевтических целях.

Экспериментальные исследования *in vivo*, датируемые началом 1960-х гг., продемонстрировали, что АКТГ способствует восстановлению регуляции нарушений поведения (при удаленном гипофизе), что было подтверждено впоследствии. Установлено, что фрагменты АКТГ 4–10 воздействуют на процесс обучения и поведение [13, 14].

Применение Семакса сопровождалось ускорением процесса запоминания у экспериментальных животных, а также увеличением числа активных реакций, улучшением длительного закрепления навыков и процессов адаптации. Препарат Семакс не воздействует на эмоциональные функции, моторные навыки, температуру тела, дыхательную и сердечную функции [15]. Кроме того, Семакс повышает сопротивление организма гипоксии.

Многочисленные экспериментальные данные подтверждают отсутствие аллергических реакций при использовании Семакса, а также отсутствие патологического влияния препарата на иммунный статус, индукцию ин-

терлейкинов, лизис и склеивание лейкоцитов, фагоцитарную активность, гемотаксис гранулоцитов, а также на антителообразование к эритроцитам.

По результатам исследований Семакса *in vivo* и *in vitro* сформулированы два важных вывода:

- 1) отсутствие гормонального влияния препарата на организм;
- 2) отсутствие аллергического/иммунотоксического эффекта.

Исследования Семакса по выявлению потенциального мутагенного эффекта проводились *in vivo* и *in vitro*. Установлено, что дозы препарата, в 10–100 раз превышающие терапевтические, не оказывают мутагенного воздействия на организм. Тестирование препарата на канцерогенный эффект не проводилось, поскольку Семакс состоит исключительно из природных аминокислот, а применение пептидов, подобных АКТГ 4–10, АКТГ 1–24 и АКТГ 1–39, в терапии на протяжении нескольких десятилетий не сопровождалось канцерогенезом.

Фармакологические и фармакокинетические свойства Семакса

Семакс представляет собой белый гигроскопичный аморфный порошок, легко растворимый в воде, являющийся продуктом химического синтеза [16]. Водный раствор Семакса бесцветен, рН от 4,0 до 5,5. После введения в организм путем закапывания в нос до 70% всасывается через назофарингеальную слизистую оболочку по прошествии короткого периода времени (1–5 минут).

Через систему центральной циркуляции Семакс поступает не только в ЦНС, но и в другие органы – печень, надпочечники, сердце, почки и скелетные мышцы [6, 7]. У животных максимальная концентрация препарата Семакс после интраназального введения наблюдалась через 60 минут. Его максимальные концентрации отмечались в клетках мозга, печени, надпочечниках, почках и сердце [17].

Семакс интенсивно расщепляется на отдельные аминокислоты.



В крови препарат подвергается биологической трансформации под воздействием аминопептидаз и ангиотензинпреобразующего фермента. Первым отщепляется метионин (в положении 1), оставляя гексапептид, затем глутамин (в положении 2) [17–19].

Максимальная продолжительность терапевтического действия препарата обеспечивается при трехкратном введении (интраназальном), поскольку при этом концентрация Семакса в организме постоянно поддерживается, что следует из стойкой корреляции между фармакокинетическими параметрами и фармакодинамическим эффектом этого лекарственного средства.

Элиминация препарата из организма (двухстадийная) осуществляется почками. При этом малые его количества сохраняются в головном мозге на протяжении 20 часов [6, 7]. При распаде Семакса на отдельные аминокислоты дальнейший метаболизм последних не отличается от такового аналогичных аминокислот иного происхождения.

В одной капле (0,05 мл) 0,1%-ного (водного) раствора Семакса содержится 50 мкг синтетического гептапептида. Флакон препарата объемом 3 мл содержит 0,1% Семакса, 0,1% нипагина (в качестве консерванта), а также дистиллированную воду [16].

Место Семакса среди нейропептидных препаратов

D-изомеры аминокислот предназначены для пролонгации эффекта их эндокринной активности, а также для закрепления их устойчивости к воздействию протеаз. Но при этом возникает и многократно возрастает риск развития серьезных нежелательных явлений [20]. Поэтому все семь природных аминокислот, входящих в состав препарата Семакс, представлены исключительно L-формами.

Метаболическая терапия – одно из современных направлений молекулярной фармакологии, предусматривающее возможность влияния на обмен веществ в тка-

нях естественных медиаторов нервной и гуморальной регуляции метаболизма, самих метаболитов и их аналогов (биоадаптогенов). Использование метаболической терапии предусматривает три основных направления: заместительную терапию, регуляцию метаболизма (включающую терапию наследственных заболеваний) и кондукторную функцию [1].

Регуляторные пептиды являются факторами, объединяющими нервную, иммунную и эндокринную системы человека. В частности, среди указанных белковых молекул, состоящих из нескольких аминокислотных остатков, можно выделить:

- ✓ либерины и статины гипоталамуса (тиролиберин, соматостатин, люлиберин, соматолиберин, меланостатин);
- ✓ опиоидные пептиды (кортиколиберин, мет-энкефалин, лей-энкефалин, бета-эндорфин, гамма-эндорфин, дезтирозил-гамма-эндорфин, альфа-эндорфин);
- ✓ тахикинины (альфа-неоэндорфин);
- ✓ нейротензины (динофрин);
- ✓ кинины (субстанция P);
- ✓ бомбезины (нейротензин);
- ✓ ангиотензины (брадикинин);
- ✓ эндозепины (бомбезин);
- ✓ меланокортиконы (ангиотензин, эндозепин-6);
- ✓ пептиды нейрогипофиза (АКТГ, меланоцитстимулирующие гормоны);
- ✓ панкреатические пептиды (вазопрессин);
- ✓ глюкагонсекретины (окситоцин);
- ✓ гастриноподобные пептиды (нейропептид-гамма, вазоактивный интестинальный пептид, холецистокинин 8 и 4) [20].

Особое внимание следует обратить на пептиды нейрогипофиза – АКТГ и меланоцитстимулирующие гормоны, которые наряду с собственными фрагментами и синтетическими аналогами относятся к так называемым меланокортинам. Именно меланокортины ускоряют восстановление поврежденных нервов и созревание нервно-мышечной системы,

Семакс улучшает все параметры, характеризующие неврологические функции (активность, настроение, поведение, самообслуживание), не проявляет гормональной активности, не вызывает побочных реакций, аллергического или иммунотоксического эффектов, физического/психического привыкания, не оказывает негативного влияния на иммунную систему

а также характеризуются терапевтическими свойствами [20].

Ряд нейропептидов обладает способностью к эффективному проникновению в кровь из носовой полости.

Опыт, полученный фармакологами и врачами-клиницистами за последнее десятилетие (неврологами, психиатрами, педиатрами, терапевтами, офтальмологами), позволяет констатировать, что препарат Семакс:

- положительно влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением;
- усиливает избирательное (селективное) внимание при обучении и анализе информации;
- улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, анестезии и другим повреждающим факторам;
- повышает энергетические процессы в ЦНС;
- способствует повышению устойчивости к стрессовым повреждениям и гипоксии [1–4, 6–9, 15, 16, 20].

Показания к применению

Препарат Семакс способствует:

- восстановлению важнейших навыков самообслуживания;
- коррекции нарушений двигательных навыков;
- улучшению познавательных (когнитивных) способностей;
- адаптации в социуме;
- снижению ограничения мышечных движений;



- компенсации потери равновесия;
- купированию произвольных мышечных движений;
- улучшению коммуникативности и речи;
- восстановлению жевательных и глотательных навыков;
- регуляции расстройств сознания;
- ослаблению психической усталости;
- улучшению адаптации к разрушительному воздействию ишемии мозга (при cerebrovascularных расстройствах, закрытых травмах ЦНС, болезни Паркинсона, стрессах) и др. [16].

В этой связи спектр показаний к применению препарата Семакс достаточно широк, в частности:

- интеллектуально-мнестические расстройства при сосудистых поражениях головного мозга;
- состояния после черепно-мозговой травмы и нейрохирургических операций;
- профилактика и лечение постанестезиологических расстройств различного генеза;
- повышение адаптационных возможностей организма в экстремальных ситуациях;
- профилактика психического утомления;
- стимуляция умственной деятельности;
- мигрень и нейропатия тройничного нерва;
- тромбозы и тромбозы мозга;
- болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма (замедляет развитие болезни на ранней стадии);
- заболевания зрительных нервов и др. [1, 4, 6–9, 15, 16, 20–22].

При церебральном инсульте Семакс существенно ограничивает повреждение ЦНС, если применяется сразу после инсульта. Препарат показан к применению при реабилитации пациентов с расстройствами памяти и моторных навыков, являющихся результатом церебральных инсультов (восстановление силы, способности и коммуникативности пациентов), черепно-мозговых травм, болезни Паркинсона.

Семакс можно применять для модуляции параметров сенсор-

но-перцептивной сферы у детей, страдающих церебральным параличом, в частности показателей, отражающих состояние когнитивных функций. Исследователи подчеркивают перспективность дальнейшего изучения феноменологически психотропных эффектов и влияния Семакса на когнитивную сферу таких детей [22].

При ограниченной доступности (или недоступности) лекарственных средств для лечения СДВГ, таких как стимуляторы ЦНС, атомоксетин, Семакс является препаратом выбора для коррекции когнитивных нарушений.

После введения в действие Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз ММД не может считаться официально признанным во всех странах. Тем не менее детские неврологи нередко прибегают к использованию этого собирательного и полисиндромного понятия для обозначения последствий перинатального поражения нервной системы у детей раннего и дошкольного возраста. В терапии ММД используется именно ноотропный эффект Семакса, который, в частности, применялся М.А. Кирдяшкиной [23]. Препарат продемонстрировал эффективность в коррекции нарушений внимания. При этом положительная динамика показателя, характеризующего внимание, составила около 20,6%. Семакс также оказался наиболее эффективным в коррекции восприятия (на 25,8% у 95% детей) и сенсомоторной деятельности (на 25% у 75% пациентов с ММД). При нарушениях мелкой моторики, мышления, вероятностного прогнозирования наиболее эффективным оказалось чередование Семакса с кальция гопантенатом и так называемой базисной терапией (витаминно-метаболическим комплексом).

Дисциркуляторная энцефалопатия – одно из патологических состояний, широко распространенных в неврологии, в большей степени присущее пациентам старшей возрастной категории. Семакс обладает подтвержденной клинической эффективностью при ис-

пользовании в целях профилактики прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией [21]. Атрофии зрительных нервов, а также нейропатии воспалительной и/или токсико-аллергической природы также рассматриваются неврологами и офтальмологами в качестве прямых показаний к назначению Семакса [16].

Семакс улучшает показатели интеллекта и памяти у здоровых людей, особенно у лиц, занятых тяжелой физической и ответственной интеллектуальной работой, требующей высокой сосредоточенности. Это обстоятельство определяет еще одно показание к применению препарата.

Противопоказания и побочные эффекты

Ранее считалось, что противопоказаний к назначению Семакса не существует. В настоящее время к противопоказаниям по применению препарата относятся острые психотические состояния и расстройства, сопровождаемые тревогой [8]. Заболевания эндокринной системы, периоды беременности и лактации исключают возможность использования Семакса.

Возраст до пяти лет служит относительным противопоказанием к применению Семакса, хотя предусмотрено его использование по принципу off-label (использование по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению).

Классическое противопоказание – гиперчувствительность к компонентам препарата.

Обычно побочные эффекты препарата Семакс заключаются в возбуждении и нарушениях сна у пациентов, а также транзиторной головной боли и побледнении слизистых оболочек носа.

Дозирование и применение

В соответствии с рекомендациями производителей 0,1%-ный раствор препарата Семакс применяется из расчета 3–30 мг/кг/сут (200–2000 мкг на один прием); а в одной капле препарата содержится 50 мкг активного вещества (в 1 мл – 1 мг).



Препарат Семакс наносят на слизистую оболочку носа при помощи пипетки, неглубоко вводя ее в носовой ход. Обычно назначают по две-три капли в каждую ноздрю несколько раз в день. Для достижения максимального всасывания препарата следует обеспечить перерыв продолжительностью около двух минут между закапыванием.

Продолжительность (курсового) лечения с использованием препарата Семакс зависит от показаний и рекомендуемой дозы (варьирует от трех до 30 дней).

Максимально допустимая доза препарата Семакс (суточная) у взрослых 5000 мкг (9,0 мл).

При *тромбофлебите мозга* Семакс дозируется по три капли четыре раза в день (в каждую ноздрю) в течение четырех недель с перерывом 21 день. После трехнедельного перерыва дозировка препарата снижается до двух капель три раза в день (в каждую ноздрю) в течение четырех недель – под наблюдением невролога.

При *ишемическом мозговом инсульте* необходима иная доза Семакса: по две капли три раза в день (в каждую ноздрю) в течение четырех недель. Перерыв – 14 дней. По окончании двухнедельного интервала проводится повторный курс лечения аналогичной продолжительности и дозировки (под наблюдением невролога).

Органическая дегенеративная патология сосудов мозга: по три капли четыре раза в день (в каждую ноздрю) в течение четырех недель, перерыв – 28 дней. По завершении четырехнедельного перерыва доза Семакса снижается до двух капель три раза в день в течение четырех недель (под регулярным наблюдением врача).

Болезнь Паркинсона: по три капли четыре раза в день (в каждую ноздрю) в течение шести недель. Затем перерыв 21 день. После трехнедельного перерыва доза препарата Семакс составляет две капли три раза в день (в каждую ноздрю) на протяжении шести недель (под контролем невролога).

Поскольку использование Семакса предполагает местное (ин-

траназальное) назначение, его не следует закапывать в нос одновременно с другими каплями, чтобы исключить (минимизировать) потенциальные химические или фармакодинамические реакции.

Опыт и перспективы применения препарата Семакс

Семакс по сравнению с другими нейропептидными и ноотропными препаратами улучшает все параметры, характеризующие неврологические функции в повседневной жизни (активность, настроение, поведение, самообслуживание), не проявляет гормональной активности, не вызывает побочных реакций, аллергического или иммунотоксического эффектов, физического/психического привыкания, не оказывает негативного влияния на иммунную систему.

Семакс безусловно улучшает обучение и память, оказывает защитное действие при повреждениях нервной системы, влияет на процессы развития нервной системы, вызывает снижение болевой чувствительности и обладает антиопиоидной активностью [20].

Наиболее эффективным в процессах стимуляции синтеза гормонов корой надпочечников, а также внимания и памяти в экспериментальных условиях оказался 7-аминокислотный пептид АКТГ 4–10 (занимающий в молекуле адренотропного гормона положение с 4-го по 10-е). Этот меланокортин (фрагмент АКТГ) не только ускоряет регенерацию поврежденных нейронов и созревание нейромышечной системы, но и обладает противовоспалительным и анальгезирующим действием, а также свойствами антипиретика и агента с антиопиоидной активностью.

Семакс, синтетический нейропептид (гептапептид) на основе природных аминокислот, не обладающий гормональными эффектами и принадлежащий к группе препаратов ноотропного действия, за последнее десятилетие

зарекомендовал себя в качестве эффективного средства для коррекции нарушений моторных и когнитивных функций у пациентов различного возраста при широком спектре неврологических заболеваний ишемического, гипоксического, посттравматического и/или нейродегенеративного генеза [24].

Препарат улучшает концентрацию внимания, моторные навыки и функциональные способности ЦНС, стимулирует церебральные функции (или замедляет их ослабление), обладает высоким клиническим эффектом и исключительно хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать его к применению в терапии патологии психоневрологической сферы у детей и совершеннолетних индивидов, а также в реабилитационном процессе – в периоде перехода к обычной жизни [25].

В настоящее время продолжают научные исследования, посвященные препарату Семакс, о чем свидетельствует ряд публикаций отечественных и зарубежных авторов о нейропротективном и антиамнезическом эффектах Семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры мозга, об экспрессии гена нейротрофина в мозге животных (под воздействием Семакса), о возможной роли Семакса в терапии не только СДВГ, но и синдрома Ретта [26–28]. В других работах, опубликованных в 2008–2013 гг., российские и зарубежные исследователи сообщают о роли препарата в терапии депрессии, формировании пространственной памяти при ишемическом инсульте, об антикоагуляционных и антиромботических свойствах при остром и хроническом иммобилизационном стрессе [29–48].

Дополнительными показаниями к применению препарата Семакс можно считать коррекцию различных видов неврологического дефицита при пищевой непереносимости (целиакии, лактазной недостаточности, непереносимости белка коровьего молока) у детей [49, 50]. ✪

недуга



Литература

1. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы (методическое пособие для врачей). Киев: Интермед, 2005.
2. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд. 2-е. М.: РЛС, 1995.
3. Алексеева Г.В., Боттаев Н.А. Семакс – новый регуляторный нейропептид // В мире лекарств. 1998. № 2. С. 59–61.
4. Ашмарин И.П., Левицкая Н.Г., Каменский А.А., Мясо-едов Н.А. Семакс – новое лекарственное средство для коррекции кровообращения мозга, гипоксических состояний и повышения умственной трудоспособности // Фарматека. 1997. № 4. С. 32–33.
5. Марова Е.И. Нейроэндокринология: клинические очерки. Ярославль: ДИА-пресс, 1999.
6. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд. 19-е, перераб. и доп. М.: РЛС, 2012.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Изд. 18-е. М.: АстраФармСервис, 2012.
8. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIII. М.: ЭХО, 2012.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. Изд. 14-е, перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2002.
10. Отчет о клиническом исследовании эффективности и безопасности лекарственного препарата Семакс (Solutio Semax 0,1%, 3 ml) при лечении минимальных мозговых дисфункций у детей, проведенном на кафедре нервных болезней педиатрического факультета Росийского государственного медицинского университета. М.: РГМУ, 2000.
11. Отчет о клиническом исследовании эффективности и безопасности лекарственного препарата Семакс (Solutio Semax 0,1%, 3 ml) при лечении минимальных церебральных дисфункций у детей, проведенном в психоневрологическом отделении НИИ педиатрии НЦЗД РАМН. М., 2011.
12. Отчет о клиническом применении препарата Минисем. М.: НЦПЗ РАМН/Институт молекулярной генетики РАН, 2000.
13. De Wied D., Witter A., Greven H.M. Commentary: behaviourally active ACTH analogues // Biochem. Pharmacol. 1975. Vol. 24. № 16. P. 1463–1468.
14. De Wied D., Jolles J. Neuropeptides derived from pro-opi-ocortin: behavioral, physiological, and neurochemical // Physiol. Rev. 1982. Vol. 62. № 3. P. 976–1059.
15. Пономарева-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В. и др. Аналог АКТГ 4-10 – стимулятор обучения пролонгированного действия // Химико-фармацевтический журнал. 1984. Т. 18. № 7. С. 790–795.
16. Инструкция по применению препарата СЕМАКС 0,1% (SEMAX). М.: Институт молекулярной генетики РАН (РФ), 2006.
17. Potaman V.N., Alfeeva L.Y., Kamensky A.A. et al. N-terminal degradation of ACTH(4-10) and its synthetic analog semax by the rat blood enzymes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 176. № 2. P. 741–746.
18. Potaman V.N., Antonova L.V., Dubynin V.A. et al. Entry of the synthetic ACTH(4-10) analogue into the rat brain following intravenous injection // Neurosci. Lett. 1991. Vol. 127. № 1. P. 133–136.
19. Potaman V.N., Alfeeva L.Y., Kamensky A.A., Nezavibatko V.N. Degradation of ACTH/MSH(4-10) and its synthetic analog semax by rat serum enzymes: an inhibitor study // Peptides. 1993. Vol. 14. № 3. P. 491–495.
20. Левицкая Н.Г., Каменский А.А. Регуляторные пептиды // Природа. 2003. № 10. С. 1–8.
21. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чуканова Е.И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. Т. 105. № 2. С. 35–40.
22. Быстрицкая Е.И., Ширяев О.Ю., Неретина А.Ф. Исследование влияния семакса на показатели сенсорно-перцептивной сферы детей, страдающих церебральным параличом // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2003. № 11. С. 37–42.
23. Кирдяшкина М.А. Эффективность коррекции когнитивных нарушений у детей с минимальной церебральной дисфункцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
24. Зыков В.П. Лечение заболеваний нервной системы у детей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Триада-Х, 2003.
25. Прилукова Т.И., Хлуновский А.Н., Гайдар Б.В., Старченко А.А. Фармакологическая коррекция психических процессов препаратом Семакс в периоде реабилитации нейрохирургических больных // Неврологический вестник. 1994. № 1–2. С. 25–26.
26. Romanova G.A., Silachev D.N., Shakova F.M. et al. Neuroprotective and anti-amnesic effects of Semax during experimental ischemic infarction of the cerebral cortex // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. Vol. 142. № 6. P. 663–666.
27. Agapova T.Y., Agniullin Y.V., Shadrina I.V. et al. Neurotrophin gene expression in rat brain under the action of Semax, an analogue of ACTH 4–10 // Neurosci. Lett. 2007. Vol. 417. № 2. P. 201–205.
28. Tsai S.J. Semax, an analogue of adrenocorticotropin (4–10), is a potential agent for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder and Rett syndrome // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 68. № 5. P. 1144–1146.
29. Исмаилова Т. Структурное исследование активных фрагментов молекулы семакс // J. Qafqaz Univ. 2007. № 19. С. 61–68.
30. Pae C.U. Therapeutic possibility of Semax for depression // CNS Spectr. 2008. Vol. 13. № 1. P. 20–21.
31. Ловатъ М.Л., Винникова М.А., Козырева Н.А. и др. Влияние ноотропного препарата Семакс на поведенческие признаки абстинентного синдрома и влечение к алкоголю у белых крыс, а также оценка его клинической эффективности и безопасности у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // Нейрохимия. 2008. Т. 25. № 1–2. С. 49–56.
32. Silachev D.N., Shram S.I., Shakova F.M. et al. Formation of spatial memory in rats with ischemic lesions to the



- prefrontal cortex; effects of a synthetic analog of ACTH (4–7) // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009. Vol. 39. № 8. P. 749–756.
33. Щекина Е.Г. Особенности ноотропной терапии // *Химия и химии.* 2009. № 2. С. 47–57.
 34. Grigorieva M.E., Lyapina L.A. Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010. Vol. 149. № 1. P. 44–46.
 35. Нейрофармакология // Ш.Ш. Шамансуров, В.М. Студеникин. Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет (коллективная монография). Ташкент: O'Qituvchi, 2010.
 36. Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I. et al. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. Vol. 30. № 1. P. 71–79.
 37. Shadrina M., Kolomin T., Agarova T. et al. Comparison of the temporary dynamics of NGF and BDNF gene expression in rat hippocampus, frontal cortex, and retina under Semax action // *J. Mol. Neurosci.* 2010. Vol. 41. № 1. P. 30–35.
 38. Andreeva L.A., Mezentseva M.V., Nagayev I.Y. et al. Ex vivo screening of prospective peptide drugs: new approaches // *Dokl. Biol. Sci.* 2010. Vol. 434. P. 300–303.
 39. Fadyukova O.E., Tyurina A.Y., Lugovtsov A.E. et al. Semax increases erythrocyte deformability in the shearing blood stream in intact rats and rats with cerebral ischemia // *Dokl. Biol. Sci.* 2011. Vol. 439. P. 208–211.
 40. Студеникин В.М., Шамансуров Ш.Ш., Акоев Ю.С. и др. Нейрофармакология раннего детского возраста: препараты ноотропного, сосудистого, нейропротекторного и нейрометаболического действия (часть 2) // *Справочник педиатра.* 2011. № 5. С. 13–23.
 41. Stavchansky V.V., Yuzhakov V.V., Botsina A.Y. et al. The effect of semax and its C-end peptide PGP on the morphology and proliferative activity of rat brain cells during experimental ischemia: a pilot study // *J. Mol. Neurosci.* 2011. Vol. 45. № 2. P. 177–185.
 42. Volodina M.A., Sebentsova E.A., Glazova N.Yu. et al. Gender-dependent effects of prolonged maternal deprivation and their correction by an analogue of adrenocorticotrophic hormone (4–10) // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 21. Suppl. 2.
 43. Володина М.А. Влияние препарата Семакс на отставленные эффекты неонатальной изоляции у детенышей белых крыс: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2011.
 44. Гривенников И.А., Долотов О.В., Иноземцева Л.С. и др. Влияние меланокортинов на экспрессию ряда нейротрофических факторов в клетках гиппокампа крысы *in vitro* // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2011. № 4. С. 10–16.
 45. Иванова Н.Е. Результаты применения препарата Семакс при когнитивных нарушениях в остром периоде ишемического инсульта и при хронической ишемии мозга // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012. № 2. С. 8–12.
 46. Володина М.А., Себенцова Е.А., Глазов Н.Ю. и др. Коррекция Семаксом долговременных негативных эффектов неонатальной изоляции у белых крыс // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2012. Т. 4. № 1 (12). С. 89–94.
 47. Донцова Е.В. Эффективность применения Семакса в комплексной терапии больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2013. № 2. С. 3–42.
 48. Клинические рекомендации по ведению детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с атонически-астатическим синдромом. М., 2013.
 49. Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Боровик Т.Э., Шелковский В.И. Психоневрологические проявления пищевой непереносимости у детей: нейродиетология и соматоневрология // *Соціальна педіатрія та реабілітологія.* 2011. № 1. С. 123–126.
 50. Турсунхужаева С.Ш. Психоневрологические нарушения у детей с пищевой непереносимостью и возможности их комплексной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013.

The peptide drug for intranasal administration in pediatrics and psychoneurology

V.M. Studenikin

Scientific Center of Children's Health of Russian Academy of Medical Sciences
Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

The author focuses on Russian neuropeptide drug Semax, the synthetic ACTH 4–10 fragment analogue, intended for intranasal administration. General information on the drug and its concise history are provided, Semax mechanisms of action, pharmacological and pharmacokinetic properties, indications/contraindications for its use, dosage/administration peculiarities in pediatric patients (0–18 years), and Semax side effects/undesired events are described as well. Russian and foreign data, derived from experimental and clinical research on Semax are reviewed, along with the obtained experience and perspectives of the drug's use.

Key words: Semax, neuropeptide, nootropic drug, adrenocorticotrophic hormone, 4–10 ACTH fragment

недиетология



Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии

Функциональные гастроинтестинальные нарушения занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения в детском возрасте. Наиболее часто они встречаются в первый год жизни ребенка. Характерной особенностью гастроэнтерологической патологии в детском возрасте является ее психосоматическая обусловленность. Проблемы диагностики, профилактики и терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта обсуждали ведущие педиатры страны в ходе симпозиума «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии», организованного при поддержке ОАО «ПРОГРЕСС» (Москва, 14 февраля 2014 г.).



Профессор
П.В. Шумилов

В начале своего выступления д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Петр Валентинович ШУМИЛОВ отметил, что в последние годы в научных исследованиях все чаще поднимается вопрос о том, насколько важен состав кишечной микробиоты для нормального функционирования организма. Сегодня уже не подвергается сомнению тот факт, что состояние микробиоты во многом определяет здоровье человека. Кишечная микробиота начинает заселять кишечник ребенка сразу

Особенности микробиома при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей

после рождения. Колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденного микрофлорой происходит в несколько этапов. На первом этапе (1-е сутки жизни) в течение нескольких часов кишечник ребенка заселяется смешанной микрофлорой (аэробы, преимущественно кокки, энтеробактерии, дрожжи и др.), в состав которой входят как полезные, так и условно патогенные микроорганизмы. В ЖКТ новорожденного развивается транзиторный дисбактериоз. На втором этапе (к 3–4-м суткам жизни) при условии полноценного грудного вскармливания формируется нормальная кишечная микрофлора: лактобактерии (10^8 КОЕ/г), стафилококки и стрептококки (10^7 КОЕ/г), кишечные палочки (10^7 КОЕ/г). Из-за дефицита местного иммунитета на этом этапе могут развиваться любые слабовирулентные микроорганизмы. На третьем этапе (6-е сутки) происходит трансформация кишечного биоценоза ребенка. Определяется значимый титр бифидо- и лактобактерий

(10^8 – 10^9 КОЕ/г и 10^9 КОЕ/г соответственно), что характеризует нормальное становление функции кишечника и иммунологической резистентности. Однако в этот период начинают выявляться в больших количествах клостридии, бактероиды, анаэробные кокки, составляющие до 80% всей нормальной микрофлоры организма взрослого человека.

Микрофлора кишечника младенца формируется под воздействием различных факторов. Это способ родоразрешения (естественные роды или при помощи кесарева сечения), гестационный возраст, вид вскармливания (грудное, смешанное, искусственное), вес ребенка, характер питания матери, окружающая среда. Дети, которые получают только грудное молоко и в кишечнике которых преобладают бифидобактерии, полезные для пищеварения, быстрее адаптируются к условиям внешней среды. В кишечнике детей, находящихся на искусственном вскармливании, присутствуют как бифидобактерии, так и условно патогенная мик-



Сателлитный симпозиум ОАО «ПРОГРЕСС»

рофлора. У недоношенных детей нарушается нормальное становление биоценоза в раннем периоде, преобладают стафилококки и *Clostridium difficile*, особенно в случае применения антибиотиков. Антибиотикотерапия индуцирует быстрые изменения в кишечной микрофлоре, снижение бактериального разнообразия и увеличение количества споробразующих клостридий в микробиоте кишечника.

Кроме того, нарушение санитарно-гигиенических условий при уходе за ребенком способствует ранней колонизации представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Ранняя госпитализация является неблагоприятным фактором для формирования микробиома кишечника ребенка, поскольку в этом случае снижается содержание грамотрицательных анаэробов *Bacteroides*, *Prevotella* и бифидобактерий.

Соотношение между полезной и условно патогенной микрофлорой меняется и может вызывать нарушения в организме новорожденного.

Особенности микробиоты детей раннего возраста напрямую зависят от состояния микробиоты матери. Основным источником бактерий для новорожденного является вагинальная, кишечная и кожная микрофлора матери, которая попадает в организм ребенка при прохождении родовых путей и первых контактах.

Следует отметить, что условно патогенная микрофлора кишечника присутствует в норме у всех нормально развивающихся детей. В отсутствие клинической симптоматики наличие патогенных бактерий не считается патологическим состоянием. Так, присутствие *Staphylococcus aureus* в кишечнике является нормой для здоровых детей первого года жизни (30–60%), бактерии рода *Klebsiella* определя-

ются у 100%. Грибы рода *Candida* (до 10^4 – 10^6 КОЕ/г) выделяются у 40% здоровых детей, после первого года уровень штамма постепенно снижается. До трех лет основная микрофлора кишечника у детей представлена бифидобактериями (40–60%). После введения прикорма происходит активный рост анаэробной микрофлоры, в частности бактероидов, лецитиназопозитивных клостридий (*Clostridium perfringens*) у 30–40% детей первого года и лецитиназонегативных клостридий у 45% детей в возрасте одного месяца. Кишечная микробиота динамически изменяется у детей раннего возраста, а к пяти годам стабилизируется и соответствует микробиоте взрослых (рис. 1).

Состав микробиоты кишечника напрямую связан с характером питания. Вероятно, эволюция микробиоты происходила в соответствии с пищевыми потребностями и особенностями диеты человека. Так, у людей, проживающих в разных регионах, состав микрофлоры различен. Например, у европейских детей доминируют фирмикуты, а состав микробиоты не такой разнообразный, как у африканцев, у которых преобладают бактероиды. Бактероиды способны ферментировать растительные полисахариды с образованием летучих жирных кислот, которые легко усваиваются организмом человека и необходимы тем, кто питается в основном растительной пищей¹.

У взрослых выделяют три энтеротипа кишечного микробиома: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*. Однако количество этих типов уточняется². «Значение нормальной микрофлоры для организма человека чрезвычайно велико, – отметил профессор П.В. Шумилов. – Так, в ЖКТ она способствует развитию кишечного эпителия, формированию крипт, интести-

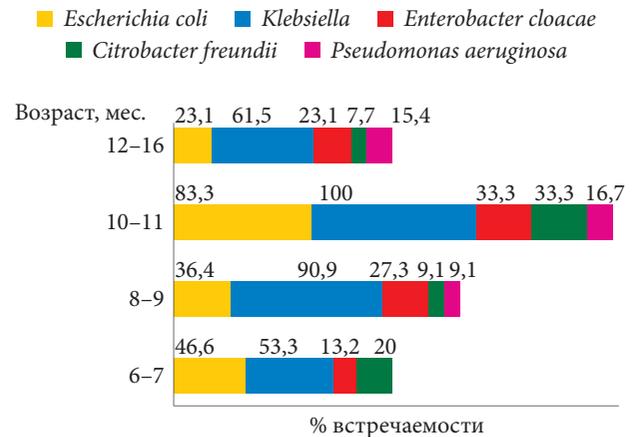


Рис. 1. Возрастная динамика условно патогенной микрофлоры при естественном вскармливании

нальному ангиогенезу. Нормальный микробиом кишечника влияет на пролиферацию и дифференциацию эпителия, созревание нервной системы кишечника». Микробиота выполняет три функции – метаболическую, защитную и иммунную. Метаболическая заключается в синтезе эссенциальных нутриентов – витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, пиридоксина, цианкобаламина, фолиевой, пантотеновой и никотиновой кислот), биотина, витамина К и в метаболизации гормонов и канцерогенных веществ. Естественная аутофлора кишечника тормозит процессы декарбоксилирования пищевого гистидина, уменьшает синтез гистамина и снижает риск пищевой аллергии у детей.

Защитная функция кишечной микробиоты проявляется прежде всего в формировании колонизационной резистентности по отношению к потенциально болезнетворным микроорганизмам за счет образования бактериостатических низкомолекулярных метаболитов (например, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), оксида азота, глутамата, гистамина), деградации бактери-

¹ De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2010. Vol. 107. № 33. P. 14691–14696.

² Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. Vol. 473. № 7346. P. 174–180.



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

альных токсинов, деконъюгации желчных кислот, продукции широкого спектра антимикробных веществ семейства бактерицинов. Иммуномодулирующая функция осуществляется по отношению к неспецифическим факторам защиты и собственно адаптивному иммунному ответу. За счет микробиоты происходит запуск и последующая активация синтеза неспецифических факторов защиты, как гуморальных (лизоцим, пропердин, комплемент), так и клеточных (фагоцитоз). Воздействие на иммунитет подразумевает стимуляцию созревания лимфоидного аппарата кишечника, активацию синтеза секреторного иммуноглобулина класса А и стимуляцию продукции цитокинов колонocyтами.

Формирование адаптивного иммунитета у ребенка начинается в период ранней микробной колонизации кишечника. Особая роль в этом процессе принадлежит именно нормальной микрофлоре. Роль микробиоты в формировании функциональных нарушений ЖКТ, в том числе синдрома раздраженного кишечника, хорошо изучена. Под действием изменения состава микробиоты развивается локальное субклиническое воспаление, приводящее к активации неспецифического звена иммунной системы. Как следствие – повышение кишечной проницаемости, активация ноцицептивных сенсорных путей

и дисрегуляция нервной системы кишечника. Говоря о функциональных нарушениях ЖКТ, подразумевают нарушение моторики кишечника, висцеральную гиперчувствительность, минимальное кишечное воспаление, дисфункцию в системе «центральная нервная система – кишечник».

Согласно последним данным риск возникновения функциональных нарушений со стороны ЖКТ повышается после перенесенной бактериальной кишечной инфекции, особенно после использования антибактериальной терапии³.

Профессор П.В. Шумилов отметил, что состояние микробиоты тесно связано с видом функциональных нарушений ЖКТ. Так, при функциональной диарее преобладают стрептококки и *Escherichia coli*, но наблюдается низкий уровень бифидо- и лактобактерий. Функциональные запоры характеризуются повышением уровня клостридий и бифидобактерий, снижением уровня лактобактерий. Риск развития запоров при искусственном вскармливании в 4,5 раза выше, чем при грудном⁴. В решении задач, связанных с уровнем кишечной пробиоты в ЖКТ, трудно переоценить роль биологически активных субстанций – про- и пребиотиков. Пробиотики – это живые микроорганизмы, примененные в адекватных количествах и оказывающие оздоровительный эффект на организм человека. Они модулируют иммунный ответ, апоптоз и пролиферацию иммунных клеток через Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и активность ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB). Пробиотики восстанавливают барьерную функцию кишечника (рис. 2).

Пребиотики – неперевариваемые ингредиенты пищи, стимулирующие рост и метаболическую активность одной или нескольких групп нормальной микрофлоры толстого кишечника. К пребиотикам относятся инулин, галакто-олигосахариды и лактулоза.

Таким образом, пробиотики и пребиотики препятствуют развитию воспалительного ответа в кишечнике.

Наиболее изученный природный пребиотик – инулин. Это природный полисахарид – полимер фруктозы, который способен в объеме 86% от введенной дозы достигать толстой кишки. Инулин активно проявляет пребиотические свойства, стимулирует иммунный ответ и повышает устойчивость организма к кишечным инфекциям.

В настоящее время при производстве пробиотических продуктов для детей используют два вида бактерий – *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp., отличающихся безопасностью и эффективностью. Питание детей, основанное на пробиотиках, признано мягким способом коррекции нарушений микробиоты кишечника. В частности, биотворог «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС») рекомендован детям раннего возраста. Закваска этого молочного продукта содержит пробиотические культуры (*Bifidobacterium bifidum*). Сухие каши «ФрутоНяня», обогащенные инулином, рекомендованы для детей старше пяти месяцев, жидкие молочные каши «ФрутоНяня» с инулином – для детей старше шести месяцев.

По словам профессора П.В. Шумилова, применение пробиотиков и пребиотиков в составе функционального питания – один из возможных способов профилактики функциональных нарушений ЖКТ.

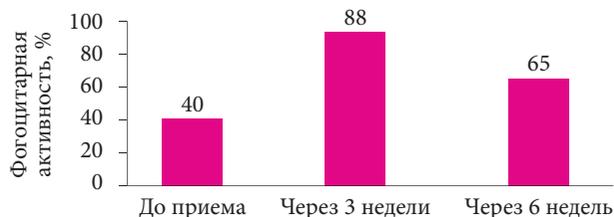


Рис. 2. Влияние пробиотиков на иммунитет

³ Barbara G., Stanghellini V., Berti-Ceroni C. et al. Role of antibiotic therapy on long-term germ excretion in faeces and digestive symptoms after Salmonella infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. № 9. P. 1127–1131.

⁴ Bouhnik Y., Neut C., Raskine L. et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19. № 8. P. 889–899.



Сателлитный симпозиум ОАО «ПРОГРЕСС»

Соматоформные расстройства желудочно-кишечного тракта у детей

Соматоформные расстройства (СФР) – повторяющееся возникновение физических симптомов, заставляющих предположить соматическое заболевание, которое не подтверждается данными медицинского обследования.

Мария Игоревна ДУБРОВСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отметила, что частота СФР в России у взрослых составляет 40–68%, у детей – 25–40%⁵. Неврозы диагностируются у 1/4 больных соматическими заболеваниями, 1/3 больных, получающих медицинскую помощь, страдают первично от эмоциональных расстройств.

Выделяют несколько вариантов развития психосоматических заболеваний:

- ситуационный (первично-психогенный этиологический фактор);
- личностный (измененный вид психологического реагирования со становлением хронизированного эмоционального напряжения);
- психопатологический (при генотипических особенностях центрального аппарата эмоций);
- церебральный (при органическом, резидуально-органическом заболевании мозга);
- соматический (при дефектности регуляторных и исполнительных механизмов висцеральных систем различного происхождения).

Профессор М.И. Дубровская подчеркнула важность факторов риска возникновения СФР у детей. Особую роль играют психосоциальные факторы риска: неполная

семья (16,6%), психоэмоциональные нагрузки (21%), посещение детских учреждений (25%), наличие сестер и братьев (37,5%). Велико значение и таких факторов риска, как патология воспитания (59,7%), нарушение системы «мать – дитя» (60%)⁶.

Разные стили воспитания (традиционный, детоцентрический, демократический) сказываются на психосоматическом здоровье ребенка.

Эмоциональное напряжение, постоянная неудовлетворенность, противоречивые чувства к близким вызывают у ребенка желание хотя бы на время подавить отрицательные эмоции, испытать чувство удовольствия. Это легко достигается патологическими привычными действиями, и, как следствие, формируются вредные привычки: сосание пальца, кусание ногтей (онихофагия), онанизм (мастурбация), болезненное стремление выдергивать или выщипывать волосы (трихотилломания), ритмическое раскачивание головой и туловищем (яктация)⁶. Они обеспечивают успокоение, засыпание, стимуляцию и стабилизацию базального эмоционального фона, психофизического тонуса. По наличию вышеописанных симптомов можно судить о невротизации ребенка.

По мнению докладчика, одно из наиболее частых проявлений психосоматической патологии – СФР ЖКТ. Соматоформные расстройства пищеварительной системы проявляются в виде нарушений аппетита (снижение или повышение), аэрофагии (икота, не связанная с приемом пищи), тошноты, рвоты, болей в животе, синдрома раздраженного кишечника, психогенной гипералгезии



Профессор
М.И. Дубровская

(разлитой гиперестезии с ятрогенной фиксацией больного) и вегетативной пельвиопатии (жалобы на нестерпимую боль внизу живота с требованием срочной операции)⁷.

Тошнота – неприятное, болезненное субъективное ощущение, предшествующее рвоте или сопутствующее ей.

При патологии ЖКТ тошнота является следствием повышения интрадуоденального давления и характерна для заболеваний двенадцатиперстной кишки (дуоденит, гастродуоденит, язвенная болезнь). Однако тошнота соматоформного генеза не связана с погрешностями диеты, усиливается при ухудшении физического и психического состояния больных. У детей тошнота, так же как и рвота, может стать следствием крайней степени неприятия и страха. Синдром повторяющихся рвот (эмотивная рвота) встречается у детей 2–5 лет и характеризуется различной частотой (один раз в год или один раз в месяц), не зависит от приема пищи, не поддается диетотерапии. Приступы рвоты мало отражаются на общем самочувствии ребенка, могут сопровождаться повышением температуры тела, артериального давления, тахикардией, появлением болей в животе, головными

⁵ Исаев Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста. СПб.: Специальная литература, 1996.

⁶ Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. М.: Институт психотерапии, 2000.

⁷ Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. М.: Медицина, 1986.



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

болями, учащенной дефекацией. В анамнезе у детей с эмотивной рвотой может быть психотравмирующий фактор, непосредственно связанный с пищей.

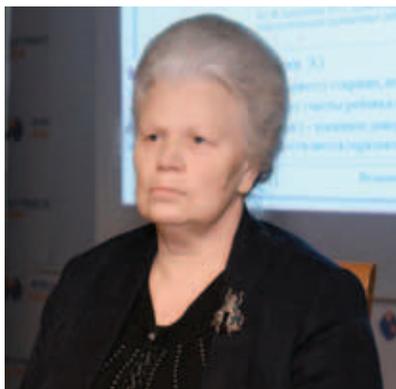
Профессор М.И. Дубровская коснулась проблемы руминации у детей разных возрастов. Повторяющийся заброс пищи (непереваренной или частично переваренной) в просвет пищевода и ротовую полость без тошноты и позывов к рвоте возникает почти сразу после еды и продолжается в течение 1–2 часов. В раннем детском возрасте это является четким отражением нарушения связи «мать – дитя», у старших детей и подростков может быть проявлением гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса с руминационными волнами⁸. Профессор М.И. Дубровская кратко осветила проблему абдоминалгий у детей и подростков как

проявления психосоматической патологии. Обычно дебют заболевания приходится на пубертатный период (11–13 лет). Детей с абдоминалгиями отличают высокий уровень личностной тревожности, депрессии. У них низкая самооценка по сравнению со здоровыми детьми. Часто развитие функциональных абдоминалгий тесно связано с тревогой и депрессией у матери⁹.

Проблема терапии СФР пищеварительной системы в детском возрасте сложна ввиду разнообразия клинических проявлений, патогенетических механизмов развития болезни, нарушений в психосоциальном статусе. Тем не менее ряд причин, приводящих к возникновению болевых ощущений при функциональных нарушениях ЖКТ у детей, таких как нарушение перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры, мотори-

ки, избыточное газообразование, можно устранить с помощью специальной диеты и ограничения сахаров, грубых пищевых волокон. Необходимо в пищевой рацион включать высококачественные продукты промышленного производства, способствующие облегчению симптомов нарушений ЖКТ у детей. К таким продуктам относятся продукты торговой марки «ФрутоНяня».

В производстве детского питания «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС») не используются загустители, крахмал, мука, лимонный сок, консерванты, красители, генетически модифицированный организм (ГМО). В состав овощных пюре входят только овощи и небольшое количество очищенной воды. Кроме того, новая упаковка содействует развитию сенсорно-моторной сферы ребенка, мелкой моторики и координации.



Профессор
Ю.Г. Мухина

Абдоминальный синдром – один из наиболее частых и важных симптомов клинической гастроэнтерологии. Профессор кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Юлия Григорьевна МУХИНА заметила, что абдоминальный болевой синдром является ведущим в клинике большинства заболеваний органов пищеварения. Именно поэтому

Абдоминальный синдром

изучение и решение данной проблемы сохраняет актуальность.

Абдоминальная боль – основная диагностическая и терапевтическая проблема гастроэнтерологии. Клинически выделяют два типа боли – острую и хроническую. Такое разделение чрезвычайно важно для понимания феномена боли. Острая и хроническая боль имеют разные физиологический смысл и клинические проявления, в их основе лежат различные патофизиологические механизмы, а для их купирования используются различные фармакологические и нефармакологические методы лечения.

Острая абдоминальная боль развивается быстро или реже постепенно и имеет небольшую продолжительность (минуты, редко несколько часов). Как правило, она связана с острыми процессами, такими как острый аппендицит, холецистит, панкреатит, мезаденит.

Для хронической боли характерно постепенное нарастание. Такая боль сохраняется или рецидивирует на протяжении недель и месяцев. Рецидивирующая абдоминальная боль – одна из наиболее частых проблем, с которыми сталкивается педиатр на амбулаторном приеме. Распространенность такой боли у детей составляет по разным данным около 10%. Причинами возникновения рецидивирующей абдоминальной боли у детей могут быть эндокринные, гематологические, гинекологические, неврологические заболевания, а также болезни сердца, соединительной ткани (рис. 3).

Среди гастроинтестинальных причин боли можно выделить анатомические дефекты (грыжи, удвоения, кисты желчного протока), потерю массы тела, гепатоспленомегалию, запоры, синдром раздраженного кишечника, вос-

⁸ Chial H.J.L., Camilleri M., Williams D.E. et al. Ruminant syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis // *Pediatrics*. 2003. Vol. 111. № 1. P. 158–162.

⁹ Campo J.V., Bridge J., Lucas A. et al. Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2007. Vol. 161. № 2. P. 131–137.



Сателлитный симпозиум ОАО «ПРОГРЕСС»

палительные заболевания кишечника, паразитарные инфекции, муковисцидоз с мекониевым илеусом, отравления солями тяжелых металлов.

Профессор Ю.Г. Мухина подробно остановилась на патофизиологических механизмах развития боли и гипералгезии.

Первичная гипералгезия связана с местом повреждения тканей и возникает в ответ на раздражение сенсibilизированных в результате повреждения периферических ноцицепторов. Ноцицепторы становятся чувствительными за счет биологически активных веществ, высвобождаемых или синтезируемых в месте повреждения (серотонина, гистамина, нейроактивных пептидов, кининов). Далее в процесс вовлекаются ноцицепторы, которые в норме неактивны, но активируются вслед за тканевым повреждением. Вследствие такой активации увеличивается афферентная стимуляция нейронов заднего рога спинного мозга, что и становится причиной развития вторичной гипералгезии. Увеличенная афферентная стимуляция, поступающая от сенсibilизированных и активированных ноцицепторов, превышает болевой порог и за счет высвобождения возбуждающих аминокислот (глутаминовой и аспарагиновой) повышает возбудимость чувствительных нейронов заднего рога. В результате увеличения возбудимости чувствительных нейронов задних рогов спинного мозга, связанных с зоной иннервации поврежденного нерва, происходит сенсibilизация близлежащих интактных нейронов с расширением рецептивной зоны. Раздражение неповрежденных сенсорных волокон, которые иннервируют окружающую зону повреждения здоровые ткани, вызывает активацию вторично сенсibilизированных нейронов, что проявляется болью – вторичной гипералгезией.

Иногда боль возникает без раздражения ноцицепторов (цен-

тральная боль). Обычно это происходит при повреждении периферических нервов или отделов центральной нервной системы (ЦНС), участвующих в передаче ноцицептивной информации. При повреждении таламуса или на другом уровне спиноталамического тракта может появиться сильная спонтанная боль, хотя точно такое же прерывание ноцицептивного пути может предотвратить или ослабить болевые реакции на периферическое раздражение. Механизмы боли, возникающей после повреждения нервных структур, недостаточно выяснены. Но скорее всего такая боль зависит от изменений активности и реакций нейронов на более высоких уровнях ноцицептивной системы.

Вегетативная нервная система – часть нервной системы, регулирующая деятельность внутренних органов, желез внутренней и внешней секреции, кровеносных и лимфатических сосудов. Характерной особенностью вегетативной иннервации на уровне сегментарно-периферического отдела является наличие двух относительно самостоятельных систем – симпатической и парасимпатической. Именно их согласованная деятельность обеспечивает тонкую регуляцию функций внутренних органов и обмена веществ (рис. 4).

Механизм возникновения боли при функциональных заболеваниях ЖКТ единый. Он связан с нарушением тонуса и перистальтики гладкой мускулатуры и моторики, изменением чувствительности к ноцицептивным воздействиям, избыточным газообразованием. Возникновение боли может быть связано с влиянием эндогенных опиатов, увеличением концентрации серотонина, психоэмоциональным стрессом. На механизм возникновения боли могут влиять медиаторы воспаления (интерлейкин-1), негативно воздействующие на нервные рецепторы.

Из-за особенностей моторики дети раннего возраста склонны к функциональным нарушениям



Рис. 3. Структура хронической абдоминальной боли у детей



Рис. 4. Сбалансированное действие симпатической и парасимпатической нервной системы

пищеварительного тракта. С этим связано формирование частых абдоминальных болей у большой группы детей. У недоношенных новорожденных слабо выражен моторный комплекс, не координирована моторика желудка и двенадцатиперстной кишки. У таких детей не сформирован механизм регуляции нижнего пищеводного сфинктера. Однако скорость перистальтики существенно не отличается от таковой доношенных новорожденных. Скорость передвижения перистальтической волны у всех доношенных детей в два раза меньше, чем у взрослых. Несмотря на то что особенности первичной и вторичной алгезий у доношенных и недоношенных детей мало изучены, имеются данные о более длительной реакции ЦНС у недоношенных новорожденных на болевые стимулы.



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

В группу риска по формированию функциональных нарушений ЖКТ на первом году жизни входят недоношенные дети, не получавшие грудного молока в первое кормление и находившиеся на полном парентеральном питании, а также дети с морфофункциональной незрелостью, подвергшиеся стрессам (хроническая внутриутробная и постнатальная гипоксия, асфиксия при родах, инфекции, поражение ЦНС).

Развитие функциональной боли в животе у детей зависит от висцеральной гиперчувствительности и психосоциального компонента. Висцеральная гиперчувствительность формируется под воздействием следующих факторов:

- нарушения гастроинтестинальной реактивности на физиологические стимулы (питание, гормоны, моторика);
- изменения кишечной микробиоты;
- развития патофизиологических реакций в форме воспаления.

Психосоциальный компонент включает в себя прежде всего тесную связь между психологическим состоянием матери и развитием болей в животе у ребенка. Дети с абдоминальной болью в дальнейшем не уверены в своих силах, не способны адекватно реагировать на стрессовые ситуации.

У детей раннего возраста часто наблюдаются колики. У детей с младенческими коликами впоследствии могут сформироваться более серьезные физиологические и психосоматические нарушения. Значительное влияние на состояние моторики ЖКТ у детей и формирование абдоминальных болей оказывает микрофлора. Деятельность микроорганизмов, населяющих кишечник, приводит к увеличению объема каловых масс, газообразованию, снижению порога чувствительности миоцитов и др. Бактерии вырабатывают огромное количество веществ, воздействующих на моторику,

в том числе КЦЖК. КЦЖК – один из важнейших метаболитов кишечной микрофлоры, оказывающих как местное, так и системное влияние¹⁰.

В результате микробного метаболизма в толстой кишке образуются молочная кислота, КЦЖК, углекислый газ, водород, вода. Углекислый газ в большой степени преобразуется в ацетат, водород всасывается и выводится через легкие, а органические кислоты утилизируются макроорганизмом. Синтез КЦЖК является важным фактором колонизационной резистентности, обеспечивающим стабильность состава кишечной микрофлоры.

Большое значение в комплексной терапии функциональных расстройств имеет обеспеченность организма пребиотиками. Достаточное поступление пребиотиков в толстую кишку не только приводит к росту сапрофитной микрофлоры, но и влияет на ее метаболизм, способствуя синтезу КЦЖК. Одним из важнейших факторов, определяющих жизнедеятель-

ность и уровень здоровья ребенка, является питание. Рациональное питание детей первого года жизни – одно из важнейших условий, обеспечивающих гармоничный рост, оптимальное психомоторное и интеллектуальное развитие, устойчивость к воздействию инфекций и различных неблагоприятных факторов внешней среды.

Учитывая сказанное, для питания детей раннего возраста можно рекомендовать многокомпонентные гипоаллергенные овощные и фруктовые пюре «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС»), полностью удовлетворяющие потребности ребенка в энергии и основных компонентах (белках, жирах, углеводах, минералах и микроэлементах, витаминах). Готовые густые каши «ФрутоНяня» с пребиотическим эффектом, содержащие до 40% зернового компонента, также показаны для качественного питания детей. Все продукты «ФрутоНяня» не содержат консервантов и красителей.

Заключение

Тесная взаимосвязь нервной системы, кишечника и микрофлоры определяет комплексный подход к лечению функциональных нарушений ЖКТ, который предполагает создание правильного психоэмоционального и пищевого режима. Благоприятная психологическая обстановка вокруг ребенка должна сочетаться с комплексным подходом к его питанию. Грудное молоко является оптимальным питанием для детей раннего возраста, однако в рацион детей раннего возраста необходимо постепенно вводить прикорм. Именно в этот период целесообразно использовать пребиотики и пробиотики. Употребление пищи с пребиотическими и пробиотическими свойствами способствует укреплению иммун-

ной системы ребенка, формированию нормальной микробиоты, снижает риск заболеваний ЖКТ. Для прикорма идеально подходят каши «ФрутоНяня», которые обогащены инулином – природным пребиотиком, оказывающим положительный эффект на эвакуаторную систему кишечника. Каши и пюре «ФрутоНяня» изготовлены по специальной технологии, позволяющей сохранить все полезные вещества. Они содержат витамины и микроэлементы – йод, цинк, железо. Продукты для детей торговой марки «ФрутоНяня» демонстрируют хорошую переносимость, улучшают пищеварение, оказывают положительное влияние на функцию кишечника, способствуют полноценному развитию ребенка. ✪

¹⁰ Ropert A., Cherbut C., Roze C. et al. Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans // Gastroenterology. 1996. Vol. 111. № 2. P. 289–296.

16-й Международный Славяно-Балтийский научный форум Санкт-Петербург – Гастро-2014

В программе:

- 16-я Международная научная конференция «Гастроэнтерологические и гепатологические аспекты врачебной практики»
- Пленум Правления Научного общества гастроэнтерологов России
- Всероссийская научная конференция по вопросам колопроктологии и расширенное заседание Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника
- Северо-Западная научная конференция по вопросам гастроинтестинальной эндоскопии
- 14-я Всероссийская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания» и Межрегиональный симпозиум по вопросам детского питания (при участии НЦЗД РАМН, ЦНИИ гастроэнтерологии, НИИ питания РАМН)
- Межрегиональный симпозиум по генетически детерминированным заболеваниям органов пищеварения
- 13-я Всероссийская научная конференция «Клиническое и функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики и БАД к пище в практике врача» (совместно с НИИ питания РАМН, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России, Московским НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН и НИИ экспериментальной медицины РАМН)
- IX Международный конкурс молодых ученых «Новые технологии в гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии»
- Заседание Санкт-Петербургского «Гастро-Интеллект-Клуба»
- Мини-симпозиумы и презентации фармацевтических и медико-технических компаний
- Выставка лекарственных средств, медицинской техники, лечебного питания и БАД к пище



19–21 мая
2014 года

Конгресс-холл «Московский»
отеля Holiday Inn
«Московские Ворота»
Санкт-Петербург,
Московский пр., д.97а



www.gastroforum.ru
gastroforum@list.ru
+7 (812) 644-53-44



Традиции и инновации в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

Согласно статистике, заболевания желудочно-кишечного тракта являются самыми распространенными в детском возрасте. Современный комплексный подход к лечению и диагностике таких заболеваний позволяет на ранних стадиях остановить патологический процесс, добиться уменьшения числа и тяжести обострений. Многие вопросы, касающиеся тактики лечения, диагностики, оптимальных алгоритмов обследования нарушений работы желудочно-кишечного тракта у детей, были рассмотрены на симпозиуме, организованном при поддержке компании «Берлин Хем/А. Менарини» и состоявшемся в рамках XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14 февраля 2014 г.).



Д.м.н. Г.В. Вольтнец

Поджелудочная железа (ПЖ) выполняет две важные функции – экзокринную и эндокринную. Экзокринная функция заключается в выработке панкреатического сока, содержащего ферменты, участвующие в переваривании белков, жиров

Современный взгляд на диагностику заболеваний поджелудочной железы

и углеводов. Эндокринная сводится к продукции гормонов, регулирующих углеводный и жировой обмен (инсулина, глюкагона, соматостатина и др.).

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН Галина Васильевна ВОЛЫНЕЦ посвятила свой доклад диагностике заболеваний ПЖ. Чтобы понять патогенетический характер заболеваний, она предложила рассмотреть физиологические процессы и функции ПЖ.

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

ПЖ секретирует в тонкую кишку не только панкреатические ферменты, но и неорганические бикарбонаты. Они нейтрализуют соляную кислоту и поддерживают в двенадцатиперстной кишке щелочную среду для нормального функционирования панкреатических ферментов. Структурно-функциональной единицей ПЖ является ацинус, в просвет которого поступает секрет. Ацинарные клетки располагаются вокруг просвета протоков, выстланных центроацинарными и протоковыми клетками. Такая структура строения способствует смешению секрета клеток разного типа. Ацинарные клетки синтезируют



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

и секретируют более 20 ферментов, которые в неактивной форме хранятся в зимогенных гранулах. Трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидаза вырабатываются экзокринными клетками ПЖ в функционально неактивной форме (проферменты) и активируются в двенадцатиперстной кишке под воздействием желчи и ферментов, выделяемых клетками слизистой оболочки кишечника (энтероцитами). Количество ферментов, вырабатываемых ПЖ, и их соотношение зависят от употребляемой пищи. Например, при приеме жирной пищи ПЖ вырабатывает липазу – фермент для переваривания жиров, при этом выработка других ферментов сокращается. Такой дисбаланс ферментов способен привести к нарушению пищеварения и заболеваниям желудка.

Патологические изменения в ПЖ могут быть связаны с неправильным режимом питания, употреблением острых продуктов, злоупотреблением курением и алкоголем, а также с хроническим и острым холециститом, болезнями желудка, желчно-каменной болезнью, дисбиозом кишечника. Снижение экзокринной функции ПЖ наблюдается при многих заболеваниях ЖКТ. Различают абсолютную и относительную панкреатическую недостаточность. Абсолютная обусловлена уменьшением объема функционирующей ПЖ. Причинами относительной панкреатической недостаточности могут стать:

- снижение интрадуоденального уровня рН < 5,5, что способствует инактивации ферментов;
- моторные расстройства ЖКТ, сопровождающиеся нарушени-

ем смешивания ферментов с пищевым химусом;

- избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, содействующий разрушению ферментов;
- дефицит желчи и энтерокиназы и, как следствие, нарушение активации липазы и трипсиногена.

Обычно клинически выраженная экзокринная недостаточность ПЖ наблюдается при муковисцидозе, синдроме Швахмана – Даймонда, синдроме Пирсона, изолированной недостаточности ферментов. Она сопровождается генетически обусловленные синдромы – агенезию ПЖ (синдром Йохансона – Близзарда), врожденную гипоплазию ПЖ, синдром Алажиля и др. В диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ особая роль принадлежит клинической симптоматике. Как правило, у больных наблюдается диарея, стул имеет жирную консистенцию, зловонный запах. Многие больные отмечают потерю массы тела в сочетании с нормальным или повышенным аппетитом, редко дефицит витамина В₁₂ и жирорастворимых витаминов.

Для определения внешнесекреторной недостаточности ПЖ применяют лабораторно-инструментальные методы исследования (самый доступный метод – копрологическое исследование). Ранний признак нарушения – наличие в кале нейтрального жира (стеаторея) с последующим появлением переваренных мышечных волокон (креаторея). Кроме того, проводят исследование панкреатической секреции с экзогенной (секретинном и др.) и эндогенной (пищевые тесты) стимуляцией.

Обычно внешнесекреторную функцию ПЖ оценивают по уров-

ню фекальной эластазы-1. Данная методика позволяет получить количественную характеристику, коррелирующую с глубиной нарушений экскреторной функции ПЖ. При этом исключается влияние ферментной терапии на результаты определения эластазы-1. В настоящее время широкое распространение получило ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов и тканей. Это безопасный, неинвазивный, сравнительно недорогой метод, позволяющий выявлять признаки патологии ПЖ – увеличение, гиперэхогенную структуру, отеки, объемные образования, скопление жидкости или абсцессы. С помощью УЗИ можно обнаружить кисты различного размера и наблюдать их в динамике. При рецидивирующем панкреатите, раздвоенной ПЖ, патологии сфинктера Одди или желчного пузыря применяют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) или магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ).

Иногда избыточное образование и скопление газов в ЖКТ затрудняет проведение УЗИ. Причины повышенного газообразования в кишечнике разнообразны: несбалансированное питание, нарушение процесса пищеварения, связанного с изменением функций ферментной системы, нарушение всасывания газов при их нормальном образовании, снижение двигательной функции кишечника вследствие уменьшения тонуса кишечной стенки, аэрофагия. Прием препарата Эспумизан® при проведении УЗИ увеличивает процент хорошей визуализации ПЖ (см. таблицу).

недуга

Таблица. Схема применения препарата Эспумизан® при подготовке ребенка к УЗИ

Возраст	Время приема	Эмульсия с мерной ложкой (флакон 100 мл)	Эмульсия в каплях (флакон 30 мл)	Капсулы
От 0 до 6 лет	За день до исследования	1 мерная ложка 3 раза в день	25 капель (1 мл) 3 раза в день	
	В день исследования	1 мерная ложка	25 капель (1 мл)	
Старше 6 лет	За день до исследования	2 мерные ложки 3 раза в день	50 капель (2 мл) 3 раза в день	2 капсулы 3 раза в день
	В день исследования	2 мерные ложки	50 капель (2 мл)	2 капсулы



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

Симетикон, активное вещество препарата Эспумизан®, можно применять с первых дней жизни ребенка. Препарат выпускается в удобных формах (капсулы с шести лет, эмульсия). Он практически не вызывает побочных эффектов и действует только в просвете кишки. Именно поэтому педиатры и детские гастроэнтерологи отдают ему предпочтение.

Существует множество пороков развития ПЖ: полная или частичная агенезия, кольцевидная ПЖ, эктопические фрагменты ПЖ в желудке или тонкой кишке, раздвоенная ПЖ, кисты общего желчного протока и др. Одним из наиболее распространенных заболеваний ПЖ у детей является острый панкреатит, возникающий вследствие тупой травмы брюшной полости или эпидемического паротита. Он может быть следствием пороков развития, вирусных инфекций, системных заболеваний, наличия мелких камней в желчных путях.

Острый панкреатит у детей проявляется воспалительными и дегенеративными изменениями ткани ПЖ в результате действия активированных протеолитических ферментов. При повреждении ткани ПЖ развивается воспалительная реакция. После первоначального воздействия (например, обструкции протоков) лизосомные гидролазы вступают во взаимодействие с проферментами ПЖ в ацидозных клетках. Нарушается отток секрета ПЖ из-за продолжения синтеза ферментов. Затем происходит активация проферментов под действием катепсина, что ведет к самоперевариванию ПЖ с дальнейшей активацией и высвобождением активных протеаз.

Диагностика острого панкреатита у детей основана на данных лабораторных и лучевых исследований. Изменения морфологической картины неспецифичны. Иногда отмечаются нейтрофильный лейкоцитоз, гипергликемия, глюкозурия, гипокальциемия, повышение

активности гамма-глутамилтранспептидазы, гипербилирубинемия. Трудно переоценить также роль компьютерной томографии (КТ) и УЗИ в диагностике острого панкреатита. Его визуальными признаками являются увеличение объема ПЖ, гиперэхогенная структура, отек, объемные образования ПЖ, скопление жидкости или абсцессы. Рентгенологическое исследование грудной клетки и органов брюшной полости позволяет выявить изменения, а также неспецифические признаки заболевания. Характерными особенностями хронического панкреатита у детей являются повторяющиеся в течение одного года эпизоды болей в животе с локализацией в верхнем левом квадранте, глубоко в эпигастрии или от подреберья к подреберью, а также диагностированный ранее острый панкреатит. Снижение внешнесекреторной функции ПЖ наблюдают по данным секретин-панкреозиминового теста или уровню эластазы-1 в кале. Изменения структуры ПЖ фиксируют по результатам УЗИ, КТ или магнитно-резонансной томографии. Дополнительные критериями диагностики хронического панкреатита служат стеаторея, повышение уровня липазы и/или панкреатической амилазы в крови и/или моче, связь болей в животе с погрешностями в диете, эпизоды сильных болей в анамнезе, ставших причиной экстренной госпитализации.

Существует также хронический рецидивирующий панкреатит. Это заболевание часто наследственное и связано с врожденным пороком системы протоков ПЖ или желчных путей. Симптомы обычно развиваются в первые десять лет жизни. Длительность каждого приступа с начала болезни до самостоятельной ремиссии составляет 4–7 дней. По мере взросления ребенка тяжесть приступов может усиливаться.

Диагноз наследственного панкреатита устанавливают по характерному семейному анамнезу,

поскольку обследование во время ремиссии не дает четких признаков заболевания, за исключением кальцификации ПЖ, ложных кист или панкреатической недостаточности. В этом случае лабораторно-инструментальные исследования включают определение сыровоточного уровня липидов, содержания кальция и фосфатов в сыровотке крови, уровня хлоридов пота, исследование кала на наличие гельминтов, обзорную рентгенографию органов брюшной полости на предмет обнаружения кальцификатов ПЖ. Кроме того, исследуют гены хронического панкреатита и исключают холелитиаз. У пациентов, которым показано оперативное вмешательство, с помощью ЭРХПГ или МРХПГ оценивают анатомию ПЖ.

Хотя бы одно из указанных исследований необходимо выполнять пациентам с идиопатическим, длительным или рецидивирующим панкреатитом, а также перед оперативным вмешательством при наличии ложных кист ПЖ. Каждому ребенку с двумя и более эпизодами панкреатита показано тщательное обследование.

Ложная киста ПЖ – это полое образование, покрытое фиброзной капсулой, в сальниковой сумке. Она может увеличиваться и распространяться в любом направлении, вызывая разнообразные симптомы. Подозрение на ложную кисту возникает при стойком эпизоде панкреатита или появлении объемного образования после эпизода панкреатита. Симптомы ложной кисты: болевой синдром, тошнота, рвота, иногда желтуха (10%), асцит, гидроторакс. У 50% пациентов в области живота пальпируется объемное образование. Большинство мелких кист (менее 6 мм) разрешаются самостоятельно.

Комплексный подход к диагностике заболеваний ПЖ у детей позволяет на ранних этапах предотвратить развитие патологии, выработать эффективную терапевтическую тактику.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей

Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования Ирина Николаевна ЗАХАРОВА начала свое выступление с истории создания и применения панкреатических ферментов, используемых при панкреатической недостаточности. Еще в 1843 г. W. Brockedon получил первый патент на производство лекарственных средств в виде таблеток. В 1859 г. J.A. Fles впервые применил экстракт ПЖ тельца для лечения больных сахарным диабетом (в виде бутерброда). У пациентов улучшились абсорбция жиров и усвоение белка. Однако препарат не оказывал надлежащего лечебного эффекта в условиях интенсивного кислотообразования в желудке вследствие частичной инактивации ферментов. В 1900 г. доктора F. Thomas и W. Weber получили патент на производство панкреатина в оболочке из 10%-ного танина, которая защищала активное вещество от воздействия желудочного сока. Так появилось первое поколение ферментных препаратов.

Показанием к применению ферментных препаратов является экзокринная недостаточность ПЖ. Ферментные препараты способствуют гидролизу пищевых веществ, что служит основанием для их назначения в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Они уменьшают абдоминальный болевой синдром при панкреатите (по принципу обратной связи). Прежде чем назначать ферментные препараты пациентам с экзокринной недостаточностью ПЖ, надо провести исследования. В России наиболее популярным и доступным на сегодняшний день методом является копрологическое исследование

кала. Однако на точность данного метода влияют такие факторы, как состояние моторики кишечника, объем выделяемой желчи в просвет кишечника, ее качественный состав, наличие воспалительных процессов в кишечнике, а также качество проведения исследования. Различают несколько групп препаратов, содержащих:

- панкреатин;
- панкреатин, компоненты желчи, гемицеллюлозу и другие компоненты;
- ферменты растительного происхождения;
- комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами и витаминами;
- ферменты из слизистой оболочки желудка;
- дисахаридазы.

Профессор И.Н. Захарова отметила, что сейчас на фармацевтическом рынке практически нет ферментных препаратов растительного происхождения, недостаточно и комбинированных препаратов панкреатина. Но препараты, содержащие ферменты из слизистой оболочки желудка, постепенно возвращаются на рынок, поскольку доказана их клиническая эффективность для повышения аппетита у детей. Хорошо известные ферменты, содержащие дисахаридазы, можно использовать при дисахаридазной недостаточности. Группа препаратов, содержащих панкреатин, является основной и наиболее часто используемой в педиатрии. Липаза отвечает за гидролиз жира в тонкой кишке, амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген). Протеазы обладают протеолитической активностью и инактивируют холецистокинин-рилизинг-фактор, что приводит к снижению



Профессор
И.Н. Захарова

холецистокинина в крови и уменьшению панкреатической секреции. При выборе препаратов необходимо учитывать входящие в их состав ферменты. Ферментные препараты должны максимально действовать при pH 5–7, содержать достаточное количество ферментов, быть устойчивыми к действию соляной кислоты и обладать хорошей переносимостью. Важное требование к препаратам – отсутствие потенциально токсичных компонентов. Недавно на российском фармацевтическом рынке появился новый ферментный препарат Пангрол® – панкреатин в капсулах, произведенный по инновационной запатентованной технологии. Капсулы препарата содержат мини-таблетки размером 2 × 2 мм, покрытые функциональной мембраной. Это обеспечивает контролируемое высвобождение липазы (рис. 1), равномерность перемешивания с пищей и оптимальную активацию ферментов¹.

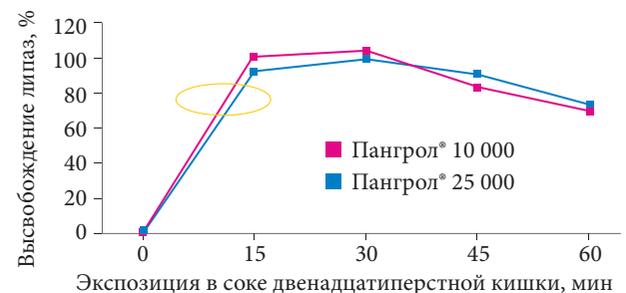


Рис. 1. Скорость и объем высвобождения липаз препаратом Пангрол®

¹ Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000) // Polim. Med. 2010. Vol. 40. № 2. P. 21–28..



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

педиатрия

Каждая мини-таблетка содержит ~ 500 ЕД липазы. Это помогает подобрать дозу в соответствии с весом ребенка и степенью тяжести заболевания (капсулу можно открыть и отсчитать нужное количество мини-таблеток). Препарат выпускается в разных дозировках 10 000 и 25 000 ЕД в упаковках по 20 и 50 капсул. Несмотря на то что в нашей стране он считается новым, за рубежом его применяют уже достаточно давно. Эффект препарата Пангрол® главным образом определяется активностью входящих в его состав ферментов (липазы, трипсина, амилазы и химо tripsина). Панкреатические ферменты нормализуют пищеварительные процессы и улучшают функциональное состояние пищеварительной системы. На фоне терапии препаратом Пангрол® улучшается физическое состояние пациентов, качество их жизни, появляется аппетит. Препарат обеспечивает высокую эффективность терапии экзокринной недостаточности ПЖ.

Профессор И.Н. Захарова привела два клинических случая.

Первый: мальчик, восемь месяцев. С трех месяцев находился на искусственном вскармливании (Нутрилон и манная каша). На этом фоне приостановилась прибавка массы тела, снизился аппетит. У ребенка наблюдался частый жидкий стул, с трех месяцев имело место рецидивирующее течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и бронхита. Отмечались выраженные электролитные нарушения, быстрое развитие эксикоза. В анализах крови: уровень гемоглобина 84 г/л, эритроциты 2,97, цветовой показатель 0,85. Копрологическое исследование кала показало наличие нейтрального жира (+++), жирных кислот (++). По результатам УЗИ органов брюшной полости обнаружены гепатомегалия, дисхолия, увеличение и неоднородность структуры ПЖ. При исследовании петель кишечника – неоднородное

содержимое, стенки уплотнены, жидкость в межпетлевом пространстве. Показатели фекальной эластазы 6,5 мкг/г, уровень хлорида пота 88 мэкв/л. IgA, IgG к тканевой транслугтаминазе в норме. Данных о наличии у ребенка целиакии не получено. Выявлены аллели HLA DQ2 в транс-положении. Диагноз: муковисцидоз (смешанная форма), синдром псевдо-Бартера, недостаточность питания тяжелой степени.

Этот пациент требует пожизненного назначения панкреатических ферментов в больших терапевтических дозах. Подбор терапии проводят с учетом углубленных исследований (липидограммы кала, контроля фекальной эластазы и др.).

Второй пример: мальчик, два года. Страдает от болей в животе около пупка, запоров до пяти дней. Ребенок вялый, быстро утомляется.

Заболел остро через две недели после ОРВИ. Во время ОРВИ получал антибактериальную терапию макролидами. При осмотре наблюдались периорбитальные тени, увеличение живота в объеме, при пальпации резко негативная реакция. Вздутие живота. Печень +2 см от края реберной дуги. В анализах крови: цветовой показатель 0,81, лейкоциты $14,6 \times 10^9$ /л, эозинофилия 6% (876). Уровень амилазы 308 Ед/л (в 3 раза выше нормы), липазы 90 Ед/л (в 1,5 раза выше нормы), С-реактивный белок – 34 мг/дл (в 6 раз выше нормы).

Показатели диастазы мочи 1880 Ед/л (в 4 раза выше нормы). Копрограмма показала наличие в каловых массах мышечных волокон (++), нейтрального жира (+++). Результаты УЗИ: размеры ПЖ $16 \times 8 \times 22$ мм, пониженная эхогенность, значительно неоднородная. Вокруг капсулы небольшое количество выпота – до 1,5–2 мм. Проведена терапия: диета, H₂-блокаторы, препарат Пангрол® 10 000 (по 1/2 капсулы 4 раза в сутки в течение двух недель,

затем по 1/4 капсулы 4 раза в день во время еды).

Состояние на фоне терапии улучшилось, уровень липазы снизился до 72 Ед/л, амилазы – до 170 Ед/л, диастазы мочи – до 400 Ед/л. Боли в животе купировались, вернулся хороший аппетит. Ребенок был выписан домой.

Через два месяца на фоне нарушения диеты (жирный творог) у ребенка снова появились жалобы на боли в животе. Проведена повторная госпитализация.

Показатели уровня амилазы крови повышены в 8 раз относительно нормы, липазы – в 3 раза. Уровень диастазы мочи повышен в 10 раз. Копрограмма показала наличие в каловых массах нейтрального жира (++++), мыла (++) . По данным УЗИ: размер ПЖ $18 \times 11 \times 22$ мм, пониженная эхогенность, значительно неоднородная. Выявлена киста до 2 мм в хвосте ПЖ. Фекальная эластаза – 150 мкг/г, потовая проба – данных о муковисцидозе не получено. Результаты КТ: размер ПЖ $15 \times 7 \times 18$ мм, отек, неоднородные структуры. В хвосте ПЖ выявлены мелкие кисты (до 0,8–1,2 мм), расположенные рядом. Единичный кальцинат (1 мм) в центре изменений.

Диагноз: картина хронического панкреатита, обострение панкреатита (поствирусный, лекарственный).

По данным катамнеза за один год ребенок перенес три эпизода ОРВИ, на фоне которых повысился уровень липазы крови и диастазы мочи более чем в 2,5 раза. Данные показатели снизились только на фоне приема антисекреторных препаратов и ферментов. Пациент получал Пангрол® из расчета 1000 ЕД по липазе в сутки на 1 кг массы тела (не менее 1,5 капсулы в день). По данным контрольного обследования у ребенка появилось еще несколько микрокальцинатов в хвосте ПЖ, выявленный ранее не увеличился. При попытке отменить панкреатические ферменты или снизить суточную дозу препа-



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

рата Пангрол® в копрограмме выявлена стеаторея 1-го типа.

«По результатам клинического исследования можно сделать вывод, что сочетание неблагоприятных факторов (генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, возможно, токсическое действие макролидов) способно приводить к развитию острого, а впоследствии и хронического панкреатита с формированием кист ПЖ даже у такого маленького пациента», – резюмировала профессор И.Н. Захарова.

В отсутствие эффекта от ферментной терапии доза препара-

та постепенно увеличивается под контролем копрологических исследований. Длительность терапии определяется индивидуально.

Эффект при терапии ферментами мог отсутствовать:

- из-за недостаточной дозы препарата;
- потери активности фермента в препарате вследствие истечения сроков хранения;
- инактивации фермента в желудке;
- разрушения ферментов при кишечном дисбактериозе с высокой колонизацией в желудке и двенадцатиперстной кишке;

- инактивации ферментных препаратов по причине высокого закисления двенадцатиперстной кишки (для предупреждения этого феномена назначают антациды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов);
- неправильного диагноза (стеаторея 2-го типа, лямблиоз и др.);
- нарушения режима приема препарата.

В заключение профессор И.Н. Захарова процитировала выдающегося арабского ученого и литератора Абу-ль-Фараджа (XIII в.): «Пища, которая не переваривается, съедает того, кто ее съел...»

Функциональные нарушения пищеварительного тракта у детей, сопровождающиеся ферментной недостаточностью

Основными функциями ЖКТ являются секреция, переваривание, всасывание, моторика, поддержание активности микрофлоры и иммунной системы.

К питательным веществам, необходимым для обеспечения жизнедеятельности организма, относятся белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты, так же как органические вещества – витамины и неорганические – минеральные вещества и вода.

В процессе пищеварения углеводы, жиры и белки подвергаются ферментативному гидролизу. Переваривание белков и пептидов происходит под действием пищеварительных соков, содержащих протеазы, которые относятся к классу гидролаз.

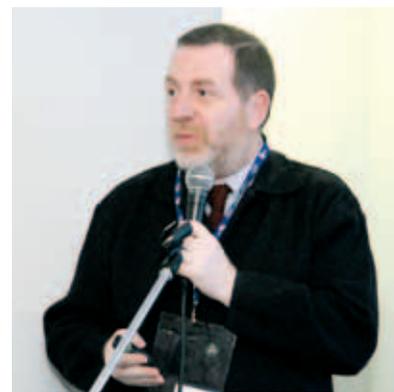
Доктор медицинских наук, профессор Анатолий Ильич ХАВКИН (Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России) рассмотрел возрастные особенности усвоения питательных веществ у детей, главным образом у новорожденных. Низкая кислотность желудка и слабая протеолитическая активность ЖКТ в первые часы, дни и месяцы жизни ребенка формируют пас-

сивный иммунитет, поскольку антитела молока и грудного молока всасываются не повреждаясь и не перевариваясь.

На раннем этапе благодаря компонентам, входящим в состав грудного молока, обеспечивается нормальное всасывание питательных веществ. После введения прикорма у детей (с 3–6 месяцев) формируется ферментный состав желудка и ПЖ.

Из углеводов перевариваются в основном полисахариды – крахмал и целлюлоза, содержащиеся в растительной пище, а также гликоген, которым богаты продукты животного происхождения. Переваривание углеводов продолжается и завершается в тонкой кишке главным образом под действием амилазы ПЖ, которая синтезируется в ПЖ и поступает через ее проток в верхний отдел тонкой кишки. Гидролиз дисахаридов катализируют ферменты, находящиеся в наружном крае эпителиальных клеток, выстилающих тонкую кишку.

Процесс переваривания углеводов начинается во рту во время пережевывания пищи под действием амилазы, выделяемой слюнными железами. Профессор А.И. Хавкин обратил внимание



Профессор А.И. Хавкин

аудитории на одну особенность этого процесса – амилаза слюны у детей восстанавливает свою активность в двенадцатиперстной кишке. Активность альфа-амилазы ПЖ у новорожденных детей очень низкая, но к концу первого года жизни увеличивается в 25 раз.

Переваривание жиров начинается в тонкой кишке. Эмульгирование жиров происходит под действием солей желчных кислот. У новорожденных жиры дополнительно перевариваются за счет язычной липазы и липазы, содержащейся в грудном молоке. Жиры в грудном молоке находятся в эмульгированном состоянии.

Нормальное функционирование ПЖ обеспечивает эффективное переваривание и всасывание питательных веществ, необходимых для жизнедеятельности организма. Сок



Рис. 2. Снижение объема фекалий у больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ

ПЖ состоит из водного раствора бикарбоната натрия и множества ферментов. Объем секрета составляет около 1 л/сут. Максимальная концентрация ферментов в двенадцатиперстной кишке достигается через 30 минут после приема пищи, в течение следующих 3–4 часов она постепенно уменьшается. Наиболее интенсивный рост ПЖ у детей происходит в возрасте от шести месяцев до двух лет.

Протеазы (трипсиноген, хитотрипсиноген, проэластаза, протеазы E, калликреиноген, прокарбокисипептидазы), липазы (липаза, фосфолипаза A₂) и амилаза – ферменты ПЖ. Холецистокинин активирует ферменты, которые транспортируются в протоки и далее в двенадцатиперстную кишку. При снижении pH в двенадцатиперстной кишке вырабатывается пептидный гормон – секретин, который в свою очередь усиливает секрецию бикарбонатов и воды ПЖ. Таким образом создается оптимальная среда для действия ферментов в двенадцатиперстной кишке. Профессор А.И. Хавкин отметил, что ферменты должны вырабатываться ПЖ в строго определенных соотношениях. Этот же принцип лежит в основе создания современных высокоактивных ферментных препаратов. Необходимо, чтобы соотношение «липаза : амилаза» было 3–6:1, а «липаза : протеаза» – 5–10:1².

Липаза в ферментных препаратах должна присутствовать в максимальном количестве для того, чтобы оказывать оптимальное фармакологическое действие.

При функциональных нарушениях пищеварения снижается продукция панкреатических ферментов, их инактивация происходит в кишечнике. Причинами нарушений могут быть быстрый транзит кишечного содержимого, снижение концентрации ферментов в результате разведения, нарушение их смешивания с пищевым химусом. Дефицит желчных кислот в тонкой кишке и сбой продукции холецистокинина также приводят к нарушению пищеварения. Нарушения пристеночного пищеварения могут быть вызваны дефицитом дисахаридазы, расстройством внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов³.

При относительной панкреатической недостаточности структура ПЖ сохраняется, но нарушается секреция ферментов, продукция холецистокинина, отмечается дефицит желчных кислот, инактивация ферментов. Абсолютная панкреатическая недостаточность характеризуется уменьшением объема функционирующей ПЖ, разрушением ацинусов, снижением синтеза ферментов (муковисцидоз, хронический панкреатит, синдром Швахмана, синдром Йохансона – Близарда и др.).

Одним из нарушений работы пищеварительного тракта у детей, сопровождающихся ферментной недостаточностью, является функциональная диспепсия. Это комплексное состояние, при котором изменяется моторика желудка, повышается секреция (кислая среда поступает в двенадцатиперстную кишку). Как следствие – инактивация ферментов и ухудшение переваривания питательных веществ. При билиарной дисфункции на-

рушается процесс поступления желчи в двенадцатиперстную кишку, что также отрицательно сказывается на активации ферментов и процессах переваривания.

При относительной панкреатической недостаточности нарушается моторика желудка и двенадцатиперстной кишки (органического или функционального характера, синдром короткой кишки, гастропарез). Ускоренное поступление химуса в двенадцатиперстную кишку приводит к недостаточной стимуляции синтеза гормонов кишечника, которые в норме усиливают секрецию сока ПЖ. Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки воспалительного генеза снижает секрецию секретина и холецистокинина, а в результате экзокринную активность ПЖ.

Основной причиной заболеваний печени и билиарной системы является дефицит желчных кислот в тонкой кишке, приводящий к нарушению эмульгирования жиров.

Для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности используют заместительную терапию высокоактивными формами панкреатина. Применяют также фармакологические средства, улучшающие процессы переваривания пищи.

На сегодняшний день на рынке представлено огромное количество ферментных препаратов, некоторые из них используются уже много лет, например препарат Мезим®, который выпускается в разных лекарственных формах (Мезим® форте, Мезим® форте 10 000 и Мезим® 20 000). Он отличается сбалансированным ферментным составом, хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности. В педиатрической практике Мезим® применяют у детей с 3–5 лет. Сейчас в нашей стране появился инновационный ферментный препарат Пантрол®.

² Keller J., Kielhofner G. Psychometric characteristics of the child occupational self-assessment (COSA), part two: refining the psychometric properties // Scand. J. Occup. Ther. 2005. Vol. 12. № 4. P. 147–158.

³ Яковенко Э.П. Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению // Практикующий врач. 1998. Т. 2. № 13. С. 20–24.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

Это капсулы, содержащие мини-таблетки одинакового размера с одинаковым количеством липазы (1 мини-таблетка ~ 500 ЕД). По сравнению с другими ферментными препаратами каждая мини-таблетка, содержащая панкреатин, покрыта функциональной мембраной, созданной по инновационной технологии и обеспечивающей

продолжительное высвобождение ферментов (в высокой концентрации). Кроме того, каждая мини-таблетка покрыта и кислотоустойчивой оболочкой, которая предохраняет ферменты от воздействия соляной кислоты в период их прохождения через желудок. Применение ферментных препаратов для лечения функциональных

нарушений пищеварительного тракта, сопровождающихся ферментной недостаточностью, – необходимый компонент терапевтической тактики (рис. 2). Входящие в состав ферментных препаратов панкреатические ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин) способствуют нормализации процессов пищеварения.

Дифференцированный подход к назначению препаратов для лечения кишечных колик у детей

Одно из частых проявлений функциональных расстройств ЖКТ у детей раннего возраста – синдром детских кишечных колик. Согласно Римским критериям III (2006) младенческие колики – это эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или плача, которые возникают и завершаются без очевидных причин, продолжаются три часа в день и более, не менее трех дней в неделю на протяжении не менее трех недель. Такое определение колик привела в начале своего выступления д.м.н., профессор Ирина Николаевна ХОЛОДОВА (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

В основе возникновения детских кишечных колик часто лежит синдром повышенного газообразования в кишечнике, возникающего вследствие различных факторов: нарушения кормящей матерью диеты, попадания пузырьков газа в кишечник ребенка во время кормления, морфофункциональной незрелости ЖКТ и т.д.).

Избыточное скопление газов приводит к растяжению стенки кишечника и, как следствие, к болевому синдрому. Впоследствии могут нарушиться пристеночное пищеварение и всасывание питательных веществ и микронутриентов, может развиваться гипотрофия

и рахит, сформироваться гастроэзофагеальный рефлюкс, появиться вторичная ферментативная недостаточность, колитический синдром.

Клиническая картина младенческих колик выражается повышенным беспокойством ребенка, плачем, нарушением аппетита, метеоризмом, нарушением сна и характером стула. Несмотря на то что колики являются функциональным нарушением пищеварения, их необходимо лечить. Многочисленные исследования доказывают, что наличие колик у детей в первые месяцы жизни может иметь негативные последствия в дальнейшем. Отмечено, что у детей, перенесших младенческие колики, в старшем возрасте чаще отмечаются аллергические реакции, расстройства сна⁴, нарушения внимания и гиперреактивность⁵.

Кроме того, колики у ребенка – это отрицательное психологическое воздействие на всех членов семьи, особенно на мам. Отмечена прямая корреляция между наличием колик у ребенка и повышенной раздражительностью и нервозностью матери и, как следствие, развитие гипогалактии и перевод ребенка на полное искусственное вскармливание. Профессор И.Н. Холодова отметила, что диагностика младенческих колик не вызывает особых затруднений.



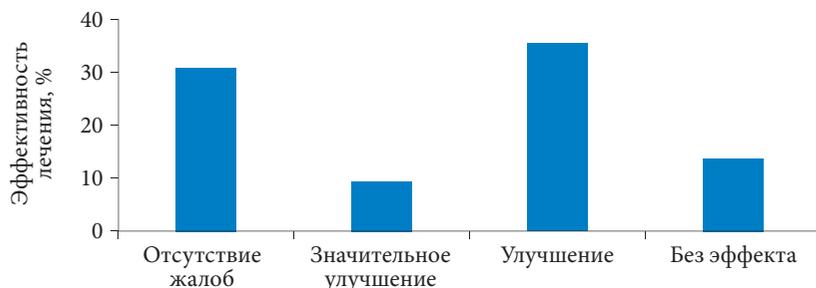
Профессор
И.Н. Холодова

Необходимо придерживаться правила трех – начинаются в возрасте трех недель, продолжаются три часа в течение трех дней. Диагноз кишечной колики устанавливается врачом после исключения более тяжелых состояний, сопровождающихся болью (острый живот, врожденные патологии и др.). Помимо клинических симптомов важно определить уровень кальпротектина, который может указать на воспаление в кишечнике у ребенка. Необходимо провести копрологический анализ фекалий с определением содержания углеводов, проверить их на наличие дисбактериоза.

Лечение синдрома младенческих колик следует начать с коррекции психоэмоционального состояния матери и других родственников. Если грудное вскармливание невозможно, надо правильно подобрать искусственную смесь и наладить режим кормления. На сегодняшний день имеются данные о лечении синдрома

⁴ Crotteau C.A., Wright S.T., Eglash A. Clinical inquiries. What is the best treatment for infants with colic? // J. Fam. Pract. 2006. Vol. 55. № 7. P. 634–636.

⁵ Savino F., Castagno E., Bretto R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic // Acta Paediatr. Suppl. 2005. Vol. 94. № 449. P. 129–132.



! Положительный эффект отмечен родителями в 83% случаев

Рис. 3. Оценка родителями эффективности лечения препаратом Эспумизан®

колики препаратами и смесями на основе пробиотиков, в частности *Lactobacillus reuteri*. Однако применение такой терапии неэффективно⁶. Данные штаммы обнаружены в кишечнике мышей, свиней, коров⁷ и для человеческого организма являются чужеродными.

Использование газоотводящих трубок и клизм может быть небезопасным из-за ранимой слизистой оболочки кишечника.

В настоящее время, как заметил докладчик, в лечении колики предпочтение отдается препаратам симетикона (пеногасителям). Например, педиатрами накоплен многолетний опыт успешного применения препарата Эспумизан®, который выпускается в форме эмульсии, более удобной для применения у новорожденных с коликами. Кроме того, для удобства подсчета дозы к флакону с эмульсией прилагается либо мерный колпачок, либо ложечка.

На кафедре госпитальной педиатрии № 2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова провели исследование эффективности, профиля безопасности и переносимости препарата Эспумизан® у детей с функциональными нарушениями ЖКТ в виде синдрома кишечной колики. В нем участвовало

100 детей с синдромом детской кишечной колики в возрасте от нуля до шести месяцев. Препарат принимался при каждом кормлении, курс – десять дней. Эффективность препарата Эспумизан® оценивалась в баллах: учитывали жалобы и симптомы, результаты лабораторных исследований (водородного теста). Положительный эффект терапии препаратом Эспумизан® отмечен родителями в 83% случаев (рис. 3).

Заключение

Внедрение современных препаратов, нормализующих работу ЖКТ, в схемы терапии заболеваний ЖКТ у детей позволяет оптимизировать лечение. Для обеспечения удобства дозирования в педиатрии был создан ферментный препарат нового поколения в виде мини-таблеток одинакового размера 2 × 2 мм, содержащих ~ 500 ЕД липазы.

Активным веществом инновационного препарата Пангрол® является панкреатин, который оказывает липолитическое, протеолитическое и амилолитическое действие, восполняет недостаточность панкреатических ферментов. Использование препарата

На фоне лечения препаратом Эспумизан® изменений в показателях копрологического исследования кала и анализа кала на углеводы ($p > 0,05$) не отмечалось, что еще раз подтвердило его высокий профиль безопасности. Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность и высокий профиль безопасности препарата Эспумизан® в лечении детских младенческих колик. «В ходе исследования выяснилось, что применение препарата Эспумизан® перед каждым кормлением ребенка значительно снижает риск возникновения колики, – отметил докладчик. – Эспумизан® – препарат для лечения колики, который следует применять во время или после каждого кормления для ликвидации очередной порции газов, возникающих в результате переваривания очередной порции молока. По нашему опыту, наиболее эффективен курс приема не менее десяти дней с продолжением курса приема при возобновлении колики».

Пангрол® способствует улучшению функционального состояния ЖКТ и нормализации процессов пищеварения. Дозировку можно подбирать в зависимости от степени тяжести заболевания и веса ребенка. Применение препарата обеспечивает высокую эффективность терапии экзокринной недостаточности ПЖ.

В нашей стране и за рубежом для терапии синдрома детской колики и метеоризма уже много лет успешно используется препарат Эспумизан®. Его можно применять с первых дней жизни ребенка. Препарат Эспумизан® отличается высоким профилем безопасности, что подтверждено многочисленными исследованиями. *

⁶ Sung V., Collett S., de Gooyer T. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis // JAMA Pediatr. 2013. Vol. 167. № 12. P. 1150–1157.

⁷ Mitsuoka T. The Lactic Acid Bacteria in Health and Disease / ed B.J.B. Wood. Elsevier Applied Science, London. 1992.

Пангрол®



Капсулы содержат минитаблетки,
произведенные по инновационной технологии¹,
благодаря которой они имеют **одинаковый размер (~2*2 мм)**
и покрыты **функциональной мембраной²**

Это обеспечивает

-  контроль скорости высвобождения липазы³
-  равномерность перемешивания с пищей³ и одновременный пассаж минитаблеток с химусом из желудка в 12-перстную кишку⁴
-  оптимальную активацию ферментов за счет более полного высвобождения липазы из минитаблеток ($\geq 95\%$) и ее пролонгированного действия в кишечнике в сравнении с аналогами^{5*}
-  **удобство дозирования в педиатрии:**
1 минитаблетка ~ **500 ЕД липазы**

Сокращенная информация по применению препаратов Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при различных состояниях (см. инструкцию). Относительная ферментная недостаточность при различных состояниях и ситуациях (см. инструкцию). Подготовка к рентгенологическому и ультра-звуковому исследованиям органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит; обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкциях по применению Пангрол 10000 от 12.12, Пангрол 25000 от 11.12. Отпускаются без рецепта.
¹Eurand Minitabs® Technology. *Инструкция по применению. *Kolodziejczyk M.K. et al. Polimery w Medycynie 2010, T.40, Nr 2: 21-28. *Meyer J.H., Lake R. Pancreas 1997; 15(3): 226-235.
²Bohm R., Therapiewoche 1995(33): 3-7. *in vitro, pang. mod. utv. в печать 28.03.14



Болезнь Помпе в практике врача-педиатра

Конец XX – начало XXI в. в медицине ознаменовались появлением средств для эффективной терапии заболеваний, ранее считавшихся фатальными. Одной из таких нозологий стала болезнь Помпе – редкая патология из группы лизосомальных болезней накопления. Появление препарата Майозайм® (алглюкозидаза альфа) для патогенетической терапии болезни Помпе позволило достичь принципиально новых результатов в лечении этого заболевания. Вместе с тем проблема своевременного выявления болезни у детей и подростков не утратила актуальности, что и дало организаторам XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» основания для включения в программу мероприятия симпозиума «Болезнь Помпе в практике врача-педиатра» (Москва, 14 февраля 2014 г.).



К.м.н.
Н.Д. Вашакмадзе

В начале своего выступления к.м.н. Нато Джумберовна ВАШАКМАДЗЕ (Научный центр здоровья детей РАМН) отметила, что болезнь Помпе (гликогеноз II типа) представляет редкое аутосомно-рецессивное фатальное заболевание, вызванное недостаточностью кислой альфа-глюкозидазы. Дефицит данного фермента приводит к накоплению неметаболизированного гликогена в лизосомах скелетных мышц, сердца и печени. Развиваясь, болезнь Помпе

Болезнь Помпе: от миопатии до диагноза

приводит к возникновению полиорганной недостаточности, причем клинические проявления заболевания достаточно разнообразны.

Болезнь Помпе известна менее 100 лет: неонатальная форма заболевания была впервые описана голландским патологоанатомом Дж. К. Помпе в 1932 г. Существование более поздней формы заболевания, развивающейся в старшем возрасте, было описано в 1969 г. Распространенность болезни Помпе в популяциях различна: в Европе в целом регистрируется один случай заболевания на 40 тыс. человек, в то время как в Австрии этой болезнью страдает один человек из 8684. В восточных странах (Китай, Тайвань) заболеваемость болезнью Помпе находится на уровне один случай на 30 тыс. человек.

Согласно современной классификации выделяют две формы болезни Помпе – инфантильную

(раннюю и позднюю) и форму болезни с поздним началом. Это означает, что симптомы заболевания могут появиться в любом возрасте. Они прогрессируют медленно, специфической клинической картины у ранних стадий болезни Помпе нет. Поэтому от момента появления первых признаков болезни до постановки диагноза обычно проходит около восьми лет. В литературе описаны случаи, когда от появления первых симптомов до подтверждения диагноза прошло около 30 лет. Такие серьезные задержки в диагностике обусловлены тем, что первые несколько лет болезни пациенты предъявляют неспецифические жалобы на утомляемость, головную боль и мышечную слабость. Впрочем, определенные особенности, характерные для болезни Помпе, можно обнаружить даже на этом этапе. Так, головные боли у пациентов наблюдаются по утрам, а не



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

в конце дня, как обычно бывает при переутомлении.

К характерным проявлениям болезни Помпе можно отнести ясно-конечностную мышечную слабость, повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы. Возможно развитие птоза век, наличие крыловидных лопаток.

Ранняя диагностика болезни Помпе у подростков возможна, если врач своевременно обратит внимание на сочетание прогрессирующей миопатии с мышечной слабостью, отставанием лопаток и сколиозом. Кроме того, для подростков, страдающих болезнью Помпе, характерны частые респираторные инфекции, одышка, более выраженная в положении лежа, и дневная сонливость.

Для болезни может быть характерен дебют в форме дыхательных нарушений.

Как правило, пациентов с жалобами на мышечную слабость направляют на электромиографию.

Для диагностики болезни Помпе она малоинформативна. Интерес представляют показатели спирометрии: в положении лежа они хуже, чем в положении сидя. Самым надежным и малоинвазивным методом диагностики является определение ферментативной активности кислой альфа-глюкозидазы в сухой капле крови. Окончательно подтвердить диагноз болезни Помпе можно молекулярно-генетическим методом.

Своевременное назначение терапии при болезни Помпе чрезвычайно важно, поскольку по мере прогрессирования заболевания клеточные структуры постепенно разрушаются.

При подозрении на болезнь Помпе необходимо провести дифференциальную диагностику с врожденными миопатиями, болезнью Данона, полимиозитом, спинальной амиотрофией, миозитом с включениями и метаболическими миопатиями.

При подозрении на болезнь Помпе необходимо провести дифференциальную диагностику с врожденными миопатиями, болезнью Данона, полимиозитом, спинальной амиотрофией, миозитом с включениями и метаболическими миопатиями

Для скрининга может применяться алгоритм, учитывающий особенности заболевания у пациентов разного возраста.

Завершая выступление, к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе продемонстрировала аудитории видеозаписи нескольких клинических случаев болезни Помпе у взрослых, в том числе у бывшего спортсмена, ушедшего из спорта в результате развившейся мышечной слабости.

Первый в России опыт применения ферментозаместительной терапии при инфантильной форме болезни Помпе

По словам заведующей кардиологическим отделением НИЦЗД РАМН, д.м.н., профессора Елены Николаевны БАСАРГИНОЙ, ранняя инфантильная форма болезни Помпе представляет тяжелое, часто фатальное заболевание. До недавнего времени все дети с подобным диагнозом умирали на первом году жизни. Но даже сегодня, когда в распоряжении врачей имеется препарат для патогенетической терапии болезни Помпе, времени на постановку правильного диагноза и назначение адекватного лечения по-прежнему очень мало. Именно поэтому все педиатры должны знать особенности клинических проявлений ранней инфантильной формы болезни Помпе.

Для данной формы заболевания характерно поражение сердечно-сосудистой системы, сопровож-

дающееся кардиомегалией или кардиомиопатией. Кроме того, у детей наблюдаются нейромышечные проявления болезни (мышечная слабость, синдром вялого ребенка, запрокидывание головы), страдает дыхательная система (появляются частые респираторные инфекции, развивается дыхательная недостаточность). К характерным проявлениям болезни Помпе относят также трудности при кормлении, задержку в развитии, гепатомегалию и макроглоссию. В отсутствие ферментозаместительной терапии (ФЗТ) смерть детей с инфантильной формой болезни Помпе наступает в возрасте до одного года от сердечной или сердечно-легочной недостаточности. Средний возраст пациентов на момент смерти при естественном течении заболевания – девять месяцев.



Профессор
Е.Н. Басаргина

До недавнего времени единственной формой лечения, которую врачи могли предложить родителям ребенка с инфантильной формой болезни Помпе, была паллиативная терапия, несколько улучшавшая состояние, но не влиявшая на исход заболевания. Ситуация коренным образом изменилась после появления в России препарата Майозайм® (α-глюкозидаза альфа) производства компании «Джензайм». В России препарат был зарегистрирован



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

в 2013 г. Действующее вещество препарата, рекомбинантная кислая глюкозидаза, восполняет дефицит соответствующего эндогенного фермента.

Инфузии препарата Майозайм® проводятся один раз в две недели, манипуляцию выполняет специальный персонал в соответствии с правилами введения препарата (например, в ходе инфузии несколько раз меняется ее скорость). Первые две инфузии препарата Майозайм® должны проводиться в условиях реанимации на случай развития возможных нежелательных реакций.

С 2011 г. по февраль 2014 г. в кардиологическом отделении НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН находились пять детей с инфантильной формой болезни Помпе. Четверо из них изначально поступили в кардиологическое отделение, еще один был госпитализирован с неврологическим диагнозом.

Время появления первых признаков заболевания у этих пациентов существенно отличалось: в одном случае признаки патологии показали ультразвуковое исследование во время беременности матери, в другом ребенок развивался более или менее нормально до пяти месяцев. Во всяком случае до этого возраста ни у матери, ни у педиатра, наблюдавшего ребенка, не возникало никаких подозрений. Впрочем, в разговоре с матерью выяснилось, что первые симптомы появились гораздо раньше, но были проигнорированы как малозначимые.

Интересно, что у двух детей из пяти присутствовалотягощенный семейный анамнез: в одном случае у тети матери двое детей умерли в раннем возрасте, во втором ребенок родился вследствие близкородственного брака. Однако у оставшихся троих детей с болезнью Помпе, проходивших лечение в НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН, отягощенного семейного анамнеза выявлено не было.

Своевременная диагностика болезни Помпе особенно важна сегодня, когда в распоряжении врачей появился препарат Майозайм® для ферментозаместительной терапии, позволяющий в ряде случаев остановить прогрессирование заболевания и предотвратить летальный исход в раннем возрасте

Всем детям до начала терапии было проведено биохимическое обследование. Кроме того, для определения тяжести течения и прогноза детям были выполнены анализы на активность кислой глюкозидазы и характер мутаций.

Профессор Е.Н. Басаргина подробно описала клинический случай пациентки В. – девочки, родившейся от близкородственного брака. Гипертрофия миокарда у ребенка была выявлена еще во время беременности матери, однако при родах ребенок получил 7 баллов из 8 по шкале Апгар и был выписан домой на пятый день. Маленькой пациентке были поставлены диагнозы «постгипоксическая кардиомиопатия» и позже «гипертрофическая кардиомиопатия». Девочку наблюдали невролог и генетик, однако ее состояние постепенно ухудшалось, и к четвертому месяцу она уже страдала одышкой. У нее возник «сердечный горб», при обследовании регистрировались глухие тоны сердца и гепатомегалия (+2,5 см от края реберной дуги). Мать стала замечать, что ребенок вялый и часто прерывается во время кормления.

При госпитализации у ребенка наблюдалась плаксивость, быстрая утомляемость и быстрая потеря интереса к игрушкам. Сатурация O₂ на уровне 80–90%.

После 24 инфузий препарата Майозайм® в сочетании с лечебной физкультурой, массажем и зондовым питанием девочка стала уверенно держать голо-

ву, переворачиваться на живот, активно интересоваться игрушками. Прибавка в весе составила 4,5 кг. По результатам анализа крови показатель NT-proBNP в результате лечения снизился с 1 971 200 до 45 пг/мл.

Чрезвычайно важно и то, что на фоне проводимой ФЗТ у девочки значительно уменьшилась толщина миокарда. Однако такое улучшение возникает лишь через несколько месяцев после начала ФЗТ, что необходимо учитывать при планировании терапии.

Даже с появлением первого препарата для патогенетической терапии болезни Помпе лечение заболевания остается чрезвычайно сложным, предполагающим участие ряда специалистов. Пульмонолог, невролог, психолог, кардиолог, физиотерапевт и, разумеется, врач-координатор должны объединить усилия для достижения результата. Профессор Е.Н. Басаргина подчеркнула, что лечение инфантильной формы болезни Помпе надлежит проводить в специализированных лечебных учреждениях, сотрудники которых обладают всеми необходимыми навыками и опытом для назначения адекватной терапии детям с данным диагнозом. При этом лечение надо начинать быстро, в первые месяцы жизни. Это позволит достичь значительного улучшения состояния пациента. К сожалению, пока своевременная постановка диагноза «болезнь Помпе» скорее исключение, чем правило. Хотя инфантильная форма заболева-



Сателлитный симпозиум компании «Джензайм»

ния имеет четко выраженную яркую клиническую картину, педиатры не обладают всей необходимой информацией и направляют детей с данным диагнозом

либо к кардиологу, либо к неврологу, теряя драгоценное время. Своевременная диагностика болезни Помпе особенно важна сегодня, когда в распоряжении врачей по-

явился препарат Майозайм® для ФЗТ, позволяющий в ряде случаев остановить прогрессирование заболевания и предотвратить летальный исход в раннем возрасте.

Инфантильная форма болезни Помпе

Многие болезни накопления (группа наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма и постепенным накоплением в органах и тканях неметаболизированных соединений) в той или иной степени воздействуют на сердце и сердечно-сосудистую систему (ССС). На это обратила внимание участником симпозиума д.м.н., профессор Мария Константиновна СОБОЛЕВА (Новосибирский государственный медицинский университет). Однако болезнь Помпе (наряду с болезнью Фабри) поражает ССС в наибольшей степени. Она приводит к развитию кардиомиопатии, нарушениям сердечного ритма, болезням клапанов, артериальной гипертензии и другим расстройствам.

Особенно заметно выражено поражение сердечной мышцы при инфантильной форме болезни Помпе, развивающейся в первые месяцы жизни ребенка.

Генетические мутации, приводящие к развитию болезни Помпе, уже определены, однако более глубокое изучение вопроса показало, что корреляция между генотипом

заболевания и его фенотипическими проявлениями выражена слабо.

В качестве примера профессор М.К. Соболева привела клинический случай пациентки, которой гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована внутриутробно.

В двухдневном возрасте девочке были сделаны рентгенограмма и эхокардиограмма, показавшие кардиомегалию. Во время консультации в НИИ патологии кровообращения им. Мешалкина в шестидневном возрасте пациентке поставили диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия левого желудочка без обструкции выходного отдела левого желудочка. Аномалии хордального аппарата левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность». После этого ребенок был выписан домой с назначениями медикаментозной терапии и рекомендацией повторно пройти консультацию через месяц.

На момент госпитализации девочка находилась в тяжелом состоянии. Наблюдалась грубая неврологическая симптоматика и сердечная недостаточность,



Профессор
М.К. Соболева

резкая двигательная заторможенность, выраженная мышечная гипотония, амимия, бледность кожных покровов, цианоз. Девочка не держала голову и практически не реагировала на внешние раздражители.

Собранный анамнез и результаты клинико-лабораторных исследований позволили предположить у пациентки наличие одного из двух диагнозов – синдрома врожденной краснухи и болезни Помпе.

В ожидании результатов анализов состояние пациентки ухудшалось (нарастала сердечная недостаточность, увеличивалась гипертрофия стенок левого и правого желудочков, уменьшались их полости). Переломный момент наступил, когда диагноз болезни Помпе был подтвержден результатами генетического исследования и девочке назначили ФЗТ препаратом Майозайм®. Препарат был предоставлен компанией «Джензайм» в рамках благотворительной программы.

Поздняя постановка диагноза в сочетании с инфантильной формой болезни, считающейся фатальной, привела к уменьшению результативности лечения. Тем не менее врачам удалось продлить жизнь больной.

Поздняя постановка диагноза в сочетании с инфантильной формой болезни, считающейся фатальной, а также задержка с назначением терапии приводят к развитию необратимых изменений на клеточном уровне. Позднее начало лечения снижает эффективность терапии в целом. Именно поэтому все внимание сейчас необходимо сконцентрировать на своевременной диагностике болезни Помпе



Д.м.н.
Н.А. Маянский

Доклад д.м.н. Николая Андреевича МАЯНСКОГО (НИЦЗД РАМН) был посвящен лизосомным болезням накопления (ЛБН), к которым, в частности, относится болезнь Помпе. На долю этих болезней приходится до 50% всех наследственных болезней обмена веществ. Отдельные ЛБН встречаются достаточно редко. Однако в совокупности эта группа болезней достаточно распространена: заболеваемость составляет 1:5000–7000. Как правило, ЛБН наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Поскольку программы скрининга данной группы заболеваний не разработаны или не внедрены в клиническую практику, можно предположить, что реальная частота некоторых ЛБН в популяции в 2–4 раза выше предполагаемой. Чтобы определить реальную распространенность мутаций, вызывающих ЛБН, необходима генетическая, а не клиническая диагностика.

Своевременная диагностика лизосомных болезней накопления, особенно при наличии препарата Майозайм® для ферментозаместительной терапии, способна изменить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов с болезнью Помпе

Совершенствование диагностики лизосомных болезней накопления в России

После появления препарата для ФЗТ точная оценка распространенности ЛБН, в том числе болезни Помпе, в популяции чрезвычайно важна. Более того, уже разработаны методы исследования, позволяющие в массовом порядке обследовать новорожденных с целью выявления у них болезни Помпе. Достаточно перспективным в этом плане является так называемый метод неонатальных сухих пятен крови.

Между тем повсеместное внедрение скрининговых программ также чревато негативными последствиями. На одного пациента с инфантильной формой болезни Помпе, как правило, приходится два человека с предрасположенностью к этому заболеванию. Последняя в свою очередь может проявиться в подростковом или во взрослом возрасте, а может не развиваться совсем. Но положительный результат скринингового исследования способен сделать детей неполноценными в их собственных глазах и в глазах окружающих.

Лабораторная диагностика, проводимая при наличии подозрений на болезнь Помпе, принципиально отличается от скрининга. Она предполагает поиск избытка субстрата, недостаточности лизосомального фермента и, наконец, выявление мутаций.

Избыток субстрата может быть определен через выявление избытка полисахаридов в моче, а для определения активности фермента используется флюорогенный субстрат или тандемная масс-спектрометрия.

Измерение активности альфа-глюкозидазы независимо от метода проведения анализа по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики болезни Помпе.

Следующим (и окончательным) этапом диагностики является генетическое тестирование, выявляющее наличие или отсутствие изменений на 17-й хромосоме в ло-

кусе, кодирующем синтез фермента альфа-глюкозидазы. Без этого исследования диагноз не может считаться окончательным, поскольку в ряде случаев наблюдается псевдодефицит фермента, не приводящий тем не менее к развитию болезни. Для генетического исследования используется метод полного секвенирования кодирующих областей гена GAA.

При подозрении на ЛБН врачи должны использовать имеющиеся скрининговые методы. При подозрении на мукополисахаридоз пациент должен сдать анализ мочи. Во всех остальных случаях в лабораторию отправляется образец венозной крови с консервантом этилендиаминтетраацетатом кальция-натрия или пятна крови, высохшие на воздухе при комнатной температуре в течение четырех часов. Своевременная диагностика ЛБН при наличии препарата Майозайм® для ФЗТ способна изменить прогноз и увеличить продолжительность жизни пациентов с болезнью Помпе.

Заключение

Болезнь Помпе (особенно инфантильная форма) в отсутствие патогенетического лечения становится тяжелейшим заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, поздняя постановка диагноза и задержки с назначением терапии приводят к развитию необратимых изменений на клеточном уровне, а позднее начало лечения снижает эффективность терапии в целом. Именно поэтому все внимание сейчас необходимо сконцентрировать на своевременной диагностике болезни Помпе и обеспечении всех детей, страдающих этим редким заболеванием, препаратом Майозайм® – единственным средством для патогенетической терапии болезни Помпе. *

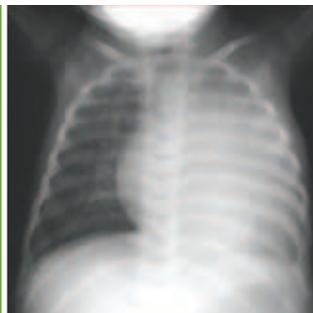


**НЕВЕСЁЛЫЕ
ЗАГАДКИ :-)**



1. Сложно подниматься по лестнице. Сложно дышать, лёжа на спине. Сложно моему врачу правильно поставить диагноз. Что это такое?

2. Один врач думал, что это – полимиозит. Другой думал, что это – миастения. Ни один из диагнозов не был правильным. Что это?



3. Постановка диагноза какого прогрессирующего нервно-мышечного заболевания занимает в среднем 7 лет¹, хотя оно диагностируется простым



Б • О • Л • Е • З • Н • Ъ П • О • М • П • Е

ТЯЖЕЛОЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ И ЧАСТО ФАТАЛЬНОЕ НЕЙРОМЫШЕЧНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, КОТОРОЕ, НЕСМОТря НА ЯРКИЕ СИМПТОМЫ, ЧАСТО ОСТАЕТСЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННЫМ¹

 **Myozyme[®]**
(alglucosidase alfa)

Первый и единственный препарат для лечения болезни Помпе, который меняет естественное течение заболевания за счет улучшения и поддержания функции мышц, что позволяет пациентам вести более активную и полноценную жизнь^{2,3,4}



1. Hirschhorn R, Reusser AJ. Glycogen storage disease type II: acid-alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: Mc Graw Hill 2001; 3389-3420.
2. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab. Nov 2012;107(3):456-461.
3. Van Capelle CI, van der Beek NA, Hagemans ML, et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. Dec 2010;20(12):775-782.
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. Apr 2010; 362(15):1396-1406.



Жиры в питании ребенка: польза или вред?

Рациональное питание играет исключительную роль в развитии детей раннего возраста. Важным компонентом детского питания являются пищевые жиры. Рассмотрению основных биологических функций полиненасыщенных жирных кислот и их влияния на организм детей грудного возраста, а также особенностей жирового состава грудного молока, новых возможностей совершенствования жирового компонента молочных смесей был посвящен спутниковый симпозиум «Жиры в питании ребенка: польза или вред?», организованный при поддержке компании «Хироу Рус» (Москва, 15 февраля 2014 г.).



Т.Э. Боровик

К.С. Ладодо

И.Я. Конь

Современное представление о биологической роли жиров в питании детей раннего возраста



Профессор
И.Я. Конь

Липиды – это обширный класс соединений, нерастворимых в воде, но растворимых в органических растворителях. Все липиды, или пищевые жиры, подразделяются на собственно жиры (триглицериды) и на жироподобные соединения (липоиды) – фосфоли-

пиды, стерины, сфинголипиды, ганглиозиды.

Безусловно, пищевые жиры (липиды) считаются значимым компонентом детского рациона. Но особенно важную роль, как отметил руководитель лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Игорь Яковлевич КОНЬ в сообщении, подготовленном совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории возрастной нутрициологии НИИ питания РАМН, д.б.н. Наталией Михайловной ШИЛИНОЙ, они играют в питании детей первого года жизни, для которых характерен липидный тип обмена веществ, когда жиры

удовлетворяют потребности ребенка в энергии почти на 50%.

Биологические функции липидов многообразны. Они используются не только в качестве источника энергии, но и как компонент биологических мембран, носители жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), предшественники особого класса биологически активных соединений – эйкозаноидов. Многие липиды могут рассматриваться как источники различных жирных кислот – насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных (ПНЖК). В последние годы особое внимание уделяется физиологической роли ПНЖК класса омега-6, омега-3 и их длинноцепочечным производным



Сателлитный симпозиум компании «Хироу Рус»

(ДЦ ПНЖК), представителями которых являются линолевая, арахидоновая (АК), альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая (ДГК) кислоты. Физиологические механизмы ДЦ ПНЖК отличаются мультифакторным характером воздействия. Они участвуют в формировании головного мозга и зрительного анализатора, клеточной пролиферации, в регуляции аппетита, росте организма и т.д.

Например, омега-6 ПНЖК являются предшественниками эндоканнабиноидов, стимулирующих аппетит и рост организма. Установлено также, что ДГК и АК относятся к основным строительным блокам клеточных мембран головного мозга и сетчатки глаза. Определена ключевая роль ДЦ ПНЖК как предшественника широкого спектра биологически активных соединений – эйкозаноидов, принимающих участие в регуляции иммунного ответа, артериального давления, тонуса гладкой мускулатуры.

Доказано, что участие ДЦ ПНЖК в регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции обусловлено их влиянием на экспрессию генов воспаления. Важным звеном механизма действия ДЦ ПНЖК является регуляция обмена липидов, осуществляемая посредством их взаимодействия с ядерными рецепторами (PPAR, SREBP), и регуляция перекисного окисления липидов. Омега-3 ПНЖК связываются с факторами транскрипции генов, активируют их, снижая синтез и усиливая катаболизм жирных кислот. В результате снижается синтез триглицеридов и повышается концентрация липопротеинов очень низкой плотности.

Изучение возрастных изменений антиоксидантной активности сыворотки крови свидетельствует

о ее максимальном уровне у новорожденных, который в два раза выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,05$). «В нашем исследовании показано, что антиоксидантная активность крови, уменьшающаяся с возрастом, обратно пропорциональна скорости роста детей, положительно коррелирует с уровнем ДЦ ПНЖК в крови детей. В другом исследовании было установлено, что недостаточность омега-6 ПНЖК в организме детей с бронхиальной астмой и воспалительными изменениями в органах желудочно-кишечного тракта ведет к формированию метаболического блока, а именно к накоплению омега-3 эйкозапентаеновой кислоты с замедлением ее превращения в докозагексаеновую», – пояснил профессор И.Я. Конь.

Отечественные и международные рекомендации потребления жиров с пищей разрабатываются с учетом многообразия физиологических эффектов липидов. Эти рекомендации регламентируют следующий оптимальный уровень пищевых жиров в рационе взрослых и детей:

- 45% в первый год жизни и не более 30% от калорийности суточного рациона для взрослых;
- содержание насыщенных жиров в рационе не более 10% от суточной калорийности;
- оптимальное соотношение в суточном рационе омега-6 к омега-3 ПНЖК 5–10:1;
- оптимальное соотношение жиров растительного и животного происхождения;
- содержание холестерина не более 300 мг для взрослых.

Профессор И.Я. Конь затронул вопрос об ограничении потребления цельного коровьего молока детьми первых лет жизни. «Ограничение насыщенных жиров в питании привело к тому, что

цельное молоко фактически перестали использовать в питании детей в возрасте от года до двух лет. Это привело к задержке роста и другим неблагоприятным явлениям. В настоящее время международными экспертами установлено, что детям первых двух лет жизни не следует давать обезжиренное молоко. Жирность молока должна быть не менее 2,5%. Мы в нашей стране тоже следуем этому принципу», – констатировал докладчик.

Особое внимание в регламентации потребления с пищей жиров уделяется детям первого года жизни, находящимся на искусственном вскармливании с использованием смесей промышленного производства, по составу, в том числе жирнокислотному, максимально приближенных к женскому молоку. Грудное молоко характеризуется более высоким содержанием полиненасыщенных кислот.

Учитывая доказанное благотворное влияние ДЦ ПНЖК на развитие ребенка, мюнхенской группой исследователей по ДЦ ПНЖК были рекомендованы следующие минимальные уровни АК и ДГК в смесях для детского питания¹:

- для недоношенных детей АК – 0,4% от общего содержания жирных кислот, ДГК – 0,35%;
- для доношенных детей АК – 0,35%, ДГК – 0,2%.

Обогащать смеси детского питания ДЦ ПНЖК рекомендовано при соблюдении следующих условий²:

- содержание омега-3 ДЦ ПНЖК максимум 1% от общего содержания жира;
- содержание омега-6 ДЦ ПНЖК максимум 2% от общего содержания жира (для АК – 1% от общего содержания жира);
- уровень эйкозапентаеновой кислоты не должен превышать уровень ДГК.

¹ Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development // Acta Paediatr. 2001. Vol. 90. № 4. P. 460–464.

² Единые санитарно-эпидемиологические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), утвержденные решением Комиссии Таможенного союза 18 июня 2010 г. № 319.

недидактика



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

С этой целью при производстве молочных смесей используется комбинация различных растительных масел – подсолнечного, кукурузного, соевого, рапсового, пальмового, кокосового, а также масло одноклеточных, рыбий жир. По мнению докладчика, целесообразно применять имен-

но комбинацию растительных масел, поскольку ни одно растительное масло по своему жирнокислотному составу не соответствует полностью женскому молоку.

В заключение профессор И.Я. Конь подчеркнул, что на сегодняшний день важная роль жиров в пита-

нии детей раннего возраста является доказанной и неоспоримой. Поэтому при разработке современных смесей для искусственного вскармливания прослеживается тенденция к дальнейшему приближению их липидного компонента к такому компоненту грудного молока.



К.м.н.
О.Л. Лукоянова

Жировой состав грудного молока

жиров грудного молока (ГМ), его жировом составе и факторах, влияющих на него.

Жиры обеспечивают до 50–60% калорий суточного рациона ребенка, находящегося на грудном вскармливании. За счет увеличения в процессе лактации в ГМ концентрации жира достигается контроль аппетита ребенка. При этом общее количество жиров не зависит от рациона женщины, но влияет на жирнокислотный спектр грудного молока.

98% жира грудного молока составляют триглицериды, 2% приходится на фосфолипиды, холестерин, свободные жирные кислоты, сфинголипиды, ганглиозиды, холин, стерины и ди-

глицериды. Жировая фракция молока представлена в виде дисперсии жировых глобул, состоящих из триглицеридного ядра и липопротеиновой мембраны (рис. 1).

Мембраны жировых глобул молока (МЖГМ) представляют собой белковую оболочку, состоящую из мембранного белка (60%), жира (30%), ферментов, нуклеиновых кислот, минеральных веществ. Жировой компонент МЖГМ включает в себя фосфолипиды, ганглиозиды, цереброзиды, холестерин, нейтральные липиды.

«На современном этапе хорошо изучены функциональные свойства так называемых комплексных липидов – фосфолипидов и ганглиозидов. На основании этого было выдвинуто предположение о необходимости обогащать ими детские молочные смеси. Почему? Потому что комплексные липиды защищают целостность кишечного барьера, снижают риск ротавирусной инфекции, эффективны в отношении диарейных заболеваний у детей, активны в отношении гемолитической палочки, хеликобактерной инфекции, холеры, лямблиоза, кластридий и т.д. Они также оказывают положительное влияние на развитие мозга и когнитивной функции у детей. В настоящее время проводятся экспериментальные исследования по выделению этих компонентов и введению их в молочные смеси³», – пояснила О.Л. Лукоянова.

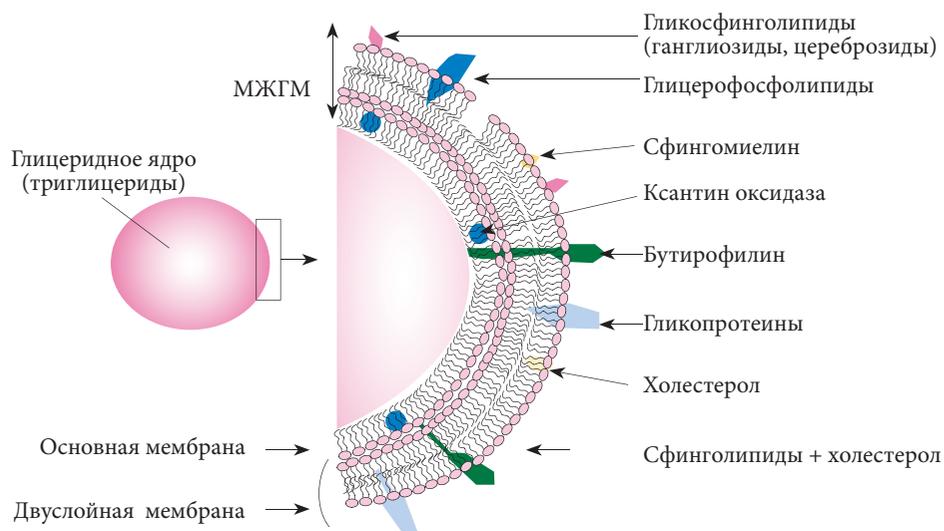


Рис. 1. Структура жировой глобулы молока

³ Hintze K.J., Snow D., Burtenshaw I., Ward R.E.. Nutraceutical Properties of Milk Fat Globular Membrane, 2011.



Сателлитный симпозиум компании «Хироу Рус»

К перспективным направлениям адаптации жирового компонента детских молочных смесей можно отнести рутинное введение структурированных жиров с пальмитиновой кислотой во второй позиции, введение комплексных липидов, а также молочного жира как источника холестерина

Далее докладчик остановилась на различиях жирнокислотного состава грудного и коровьего молока. По составу жирных кислот женское молоко относительно стабильно и содержит около 57% ненасыщенных жирных кислот и около 43% насыщенных. При этом жир женского молока содержит в два раза больше мононенасыщенных жирных кислот и в четыре раза больше полиненасыщенных жирных кислот по сравнению с жиром коровьего молока. Доминирующей насыщенной жирной кислотой в женском молоке является пальмитиновая, которая в комбинации с ненасыщенной олеиновой кислотой составляет преобладающую часть всего спектра жирных кислот.

В отличие от триглицеридов женского молока, в которых 58–70% пальмитиновой кислоты находится во второй позиции, в коровьем молоке и молочных смесях пальмитиновая кислота в большинстве случаев (68%) эстерифицирована в триглицеридах в краевых положениях. При гидролизе панкреатической липазой таких триглицеридов пальмитиновая кислота отщепляется, освобождается в свободной форме и связывается в кишечнике ребенка с ионами кальция, образуя трудноусваиваемые пальмитинокальциевые мыла. «С помощью особой технологии ферментативного гидролиза в настоящее время стало

возможно получение так называемого модифицированного жира, в триглицеридах которого пальмитиновая кислота находится во второй позиции. Такой жировой компонент может вводиться в состав детской молочной смеси для лучшего усвоения жира», – уточнила О.Л. Лукоянова.

Жирнокислотный спектр грудного молока характеризуется высокой концентрацией незаменимых ДЦ ПНЖК – АК (класса омега-6), ДГК (класса омега-3), эйкозапентаеновой (класса омега-3) кислоты, уникальная роль которых состоит в том, что они являются структурными элементами всех клеточных мембран. ДЦ ПНЖК необходимы для миелинизации нервных волокон, формирования сетчатки глаза, они оказывают влияние на иммунный ответ, механизмы, активирующие пищеварение и созревание клеток кишечника⁴. В ряде клинических исследований подтверждены такие благоприятные эффекты у детей при введении ДЦ ПНЖК в детские молочные смеси, как улучшение формирования зрительного анализатора, повышение индекса психического развития, уменьшение частоты острых респираторных вирусных инфекций и аллергических заболеваний, риска развития артериальной гипертензии.

Как известно, в грудном молоке отмечается высокая концентрация холестерина – до 40 мг% в молозиве и до 20 мг% в зрелом

молоке. Поэтому у детей на грудном вскармливании наблюдается более высокий уровень холестерина в сыворотке крови в первые месяцы жизни. Между тем доказано, что высокое потребление холестерина с грудным молоком в раннем возрасте ассоциируется с его низким уровнем в крови у взрослых. Таким образом, по словам докладчика, учеными была выдвинута и подтверждена концепция программирующего влияния высокого уровня холестерина в раннем возрасте на становление эффективных систем его метаболизма в последующие периоды жизни.

К факторам, влияющим на жировой и жирнокислотный состав ГМ, относятся:

- срок лактации (количество жира увеличивается в динамике лактации);
- время суток (концентрация жира в ГМ выше в раннее время суток);
- время кормления (начало или окончание);
- количество родов (с увеличением количества родов у женщин концентрация жира в ГМ снижается);
- срок родов (по некоторым данным, в молоке преждевременно родивших женщин уровень ДЦ ПНЖК, среднепочечных жирных кислот, холестерина, фосфолипидов выше);
- метаболические нарушения у матери и курение (у курящих женщин в ГМ уровень общих липидов и ДЦ ПНЖК ниже, чем у некурящих).

Завершая выступление, О.Л. Лукоянова отметила, что к перспективным направлениям адаптации жирового компонента детских молочных смесей можно отнести рутинное введение структурированных жиров с пальмитиновой кислотой во второй позиции, введение комплексных липидов, а также молочного жира как источника холестерина.

недидакция

⁴ Lonnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2009. Vol. 12. № 3. P. 293–297.



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

Катарина
Теннефорс

Несмотря на то что составы детских молочных смесей постоянно совершенствуются, различия между грудным и искусственным вскармливанием остаются. Как отметила директор по исследованиям и разработкам компании Semper AB (Hera Group) Катарина ТЕННЕФОРС, для детей, получающих ГМ, характерна меньшая частота желудочно-кишечных инфекций и отитов. Они в меньшей степени подвержены риску развития ожирения, целиакии, сахарного диабета. Не исключено, что у них более низкие показатели артериального давления, меньше содержание липопротеинов низкой плотности в плазме крови и лучше когнитивное развитие⁵. Дети, получающие молочные смеси, имеют большую массу тела и большее количество общего жира в организме к возрасту 6 и 12 месяцев⁶. Поскольку содержание белка в стандартных молочных смесях на 30–40% выше, чем в ГМ, для доношенных детей, которые питаются подобными смесями, характерно более высокое потребление белка, что приводит к увеличению уровня инсулина и GF-1 и в конечном итоге к неблагоприятным

Совершенствование жирового компонента молочных смесей

отдаленным последствиям для здоровья⁷.

Согласно проведенному метаанализу когнитивное развитие детей, получавших грудное молоко, в среднем на 3,16 балла выше, чем у детей на искусственном вскармливании. Доказано, что на развитие нервной системы ребенка оказывают влияние такие компоненты грудного молока, как ДЦ ПНЖК, сфингомиелин, метаболизация и концентрация которого коррелируют со степенью миелинизации нервных волокон головного мозга, а также сиаловая кислота и холин^{8,9}. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что все потенциально важные для развития головного мозга компоненты содержатся в мембране жировых глобул ГМ. В настоящее время источником данных компонентов для введения в детские молочные смеси считаются определенные фракции, выделенные из коровьего молока.

Таким образом, следующий шаг к совершенствованию молочных смесей, по мнению К. Теннефорс, – снижение уровня белка, возможное снижение энергетической ценности и обогащение биоактивными компонентами с по-

тенциальным влиянием на рост и развитие ребенка. «Учитывая это, мы создали экспериментальную молочную смесь, в которой по сравнению со стандартной, обогащенной длинноцепочечными ПНЖК формулой содержание белка снижено на 6%, энергетическая ценность – на 11% и которая обогащена мембраной жировых глобул молока, выделенных из коровьего молока», – констатировала докладчик.

Предполагается, что по сравнению со стандартной молочной смесью (СМС) экспериментальная молочная смесь (ЭМС) со сниженным уровнем белка и уменьшенной энергетической ценностью, дополнительно обогащенная МЖГМ, будет положительно влиять на темпы роста и развития ребенка и оказывать благоприятное воздействие на состояние его здоровья в дальнейшей жизни подобно грудному молоку. Чтобы подтвердить предположение, было проведено двойное слепое рандомизированное исследование. В него было включено 160 детей. Критерии включения: доношенные новорожденные в возрасте 0–2 месяцев с массой тела 2500–4500 г, находящиеся только

Потенциально важные для развития головного мозга компоненты содержатся в мембране жировых глобул грудного молока. В настоящее время источником данных компонентов для введения в детские молочные смеси считаются определенные фракции, выделенные из коровьего молока

⁵ EFSA: Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants, 2009.

⁶ Dewey K.G. Growth characteristics of breast-fed compared to formula-fed infants // Biol. Neonate. 1998. Vol. 74. № 2. P. 94–105.

⁷ Agostoni C., Scaglioni S., Ghisleni D. How much protein is safe? // Int. J. Obes. 2005. Vol. 29. Suppl. 2. P. S8–13.

⁸ Schulzke S.M., Patole S.K., Simmer K. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 16. № 2.

⁹ Oshida K., Shimizu T., Takase M. et al. Effects of dietary sphingomyelin on central nervous system myelination in developing rats // Pediatr. Res. 2003. Vol. 53. № 4. P. 589–593.

Адаптированные молочные смеси



с комплексом
nutradefense



Мы бережно относимся к тому, что дано природой, и помогаем ЕСТЕСТВЕННОМУ развитию иммунной системы ребенка.

Молочные смеси Semper® с комплексом nutradefense® разработаны в Hero Institute for Infant Nutrition.* Комплекс nutradefense® включает пребиотики ГОС, жирные кислоты ω-3/DHA и ω-6/ARA и нуклеотиды — естественные компоненты грудного молока, способствующие формированию иммунной системы, здоровому росту и полноценному развитию ребенка.

* Институт Детского Питания HERO

Для бережной защиты...
и ничего лишнего



Важно: грудное молоко — лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше. Товар сертифицирован. Информация предназначена для медицинских работников. Semper® 1 сертифицировано о государственной регистрации № RU.17.7.99.19.006.E.035308.09.11 от 02.09.2011 г. Semper® 2 сертифицировано о государственной регистрации № RU.17.7.99.19.006.E.035309.09.11 от 02.09.2011 г. Реклама

www.info.nutradefense.ru

Бесплатная горячая линия по России: 8-800-505-25-25

SEMPER® МАМЫ ДОВЕРЯЮТ, ДЕТИ ЛЮБЯТ



Hero
nutrition

Швейцария

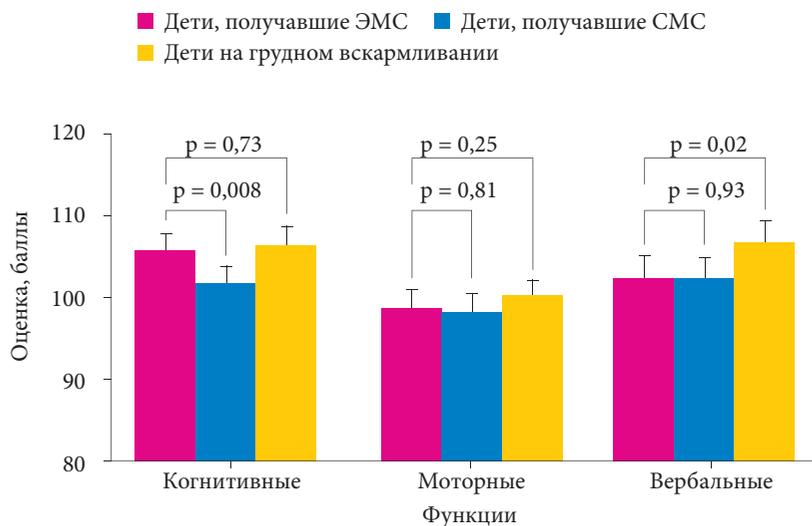


Рис. 2. Результаты оценки развития детей по шкале Бейли-III

на грудном либо только на искусственном вскармливании. Критерии исключения – наличие заболеваний.

Дети, находившиеся на искусственном вскармливании, были разделены на две группы. Первая группа получала ЭМС, вторая – СМС. Такое питание дети получали до шестимесячного возраста. Энергетическая ценность и уровень белка в ЭМС составляли 60 ккал/100 мл и 1,2 г/100 мл соответственно, в СМС – 66 ккал/100 мл и 1,27 г/100 мл. В экспериментальной смеси МЖГМ составили 4% от общего уровня протеинов. В контрольную группу вошли 80 детей аналогичного возраста, находившихся на грудном вскармливании. Темпы роста детей и показатели анализа крови оценивались в начале исследования, а также в возрасте четырех и шести месяцев, состав тканей тела определяли методом воздушной плевтизмографии (PEA POD) в начале исследования и в возрасте четырех месяцев. Когнитивное, моторное и вербальное развитие оценивали по шкале Бейли-III в возрасте 12 месяцев.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие различий в показателях линейного роста, прибавки массы

тела, индекса массы тела, жировой массы тела и окружности головы между детьми, получавшими ЭМС, СМС и грудное молоко. Поскольку дети из группы ЭМС сами регулировали количество смеси, объем ее потребления возрос, что привело к выравниванию содержания белка в рационах и их одинаковой энергетической ценности в трех группах.

Заключение

Полиненасыщенные жирные кислоты считаются важнейшими компонентами питания детей раннего возраста. Жирнокислотный спектр ГМ характеризуется высокой концентрацией незаменимых ДЦ ПНЖК, которые являются структурными элементами всех клеточных мембран и необходимы для миелинизации нервных волокон и формирования сетчатки глаза. В ряде клинических исследований подтверждены такие благоприятные эффекты у детей от введения ДЦ ПНЖК в детскую молочную смесь, как улучшение формирования зрительного анализатора, когнитивного развития, уменьшение частоты острых респираторных вирусных инфекций

Однако показатель когнитивного развития был достоверно выше в группе детей, получавших ЭМС, по сравнению с детьми из группы СМС ($p = 0,008$) (рис. 2).

Установлено, что различий в показателях, характеризующих когнитивное развитие, между детьми, получавшими ЭМС и ГМ, не было. Между тремя группами не выявлено различий при оценке моторной и вербальной функций. В группе детей, получавших ЭМС, регистрировалась меньшая частота использования антипиретиков ($p = 0,021$) по сравнению с группой СМС. В то же время подобные отличия в показателях детей из групп ЭМС и ГМ отсутствовали.

Таким образом, темпы роста детей, получавших молочную смесь со сниженными уровнями белка, энергетического потенциала, обогащенную МЖГМ, не отличались от аналогичных показателей детей, находившихся на грудном вскармливании. Когнитивное развитие детей было сходно с соответствующим показателем у детей из группы грудного вскармливания.

и аллергических заболеваний, снижение риска артериальной гипертензии.

Перспективным направлением в совершенствовании жирового компонента детских молочных смесей можно считать введение в их состав МЖГМ (из коровьего молока) на фоне снижения уровня белка и энергетической ценности продукта. Полученные данные демонстрируют, что использование новой молочной смеси, обогащенной МЖГМ, со сниженным уровнем белка и энергетической ценности улучшает показатели когнитивного развития, делая их сопоставимыми с аналогичными показателями у детей, находящихся на грудном вскармливании. *



XIV СЪЕЗД ФЕДЕРАЦИИ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Визуализация в анестезиологии - реаниматологии»

В мероприятии примут участие ведущие российские и иностранные специалисты в области анестезиологии и реаниматологии. Во время конгресса планируется реализация политематической научной программы, посвященной наиболее актуальным проблемам в анестезиологии и реаниматологии. В рамках мероприятия будут организованы сателлитные симпозиумы и мастер-классы, посвященные инновационным для отечественного рынка продуктам фармацевтических производителей, а также индустриальная выставка компаний-производителей и дистрибьюторов оборудования и лекарственных препаратов, используемых в данной области медицины.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности
- Патофизиология и интенсивная терапия шока
- Анестезия и интенсивная терапия в кардиохирургии и кардиологии
- Анестезия и интенсивная терапия в торакальной хирургии
- Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии и неврологии
- Анестезия и интенсивная терапия при механической и термической травме
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии
- Анестезия и интенсивная терапия в педиатрической практике
- Регионарная анестезия и лечение боли
- Новое в сердечно-легочной и церебральной реанимации
- Безопасность и эффективность анестезии и интенсивной терапии
- Новые подходы и технологии в клинической анестезиологии
- Новые концепции и методы в интенсивной терапии
- Эфферентные технологии в интенсивной терапии
- Ультразвук в анестезиологии и реаниматологии
- Инфузионно-трансфузионная терапия и технологии кровесбережения
- Нутриционная поддержка и клиническое питание
- Подготовка и непрерывное профессиональное развитие специалистов
- Организация службы и повышение качества помощи



20-22 сентября
2014 г.

www.farc2014.com

Стратегический партнер

Baxter

Генеральные спонсоры

FRESENIUS KABI

B. BRAUN
SHARING EXPERTISE

ДЕЛЬРУС

Официальные спонсоры

MAQUET
GETINGE GROUP

COVIDIEN

Спонсоры

Thermo
SCIENTIFIC

Dräger

mindray

MSD

SonoSite
FUJIFILM

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДПРИМ

Спонсор тезисов

ALFA WASSERMANN

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МИНЗДРАВА РФ

VII Всероссийская научно-практическая конференция «ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

Даты проведения: 26–27 мая 2014 года

Место проведения: Москва. Дом Ученых. Ул. Пречистенка, 16

Организаторы:

- ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- Министерство здравоохранения Московской области

В рамках конференции вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики, с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии. Акцент в программе конференции сделан на клиническом разборе «трудных» больных, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Выставка:

В рамках научно-практической конференции пройдет выставка лекарственных препаратов, детского питания, приборов, материалов и инструментария для функциональной и лабораторной диагностики заболеваний различного генеза от ведущих отечественных и зарубежных фирм-производителей.

Участие слушателей: бесплатное



XV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ с международным участием «ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям»



2–4 июня 2014 г.

**Место проведения: Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ
Москва, проспект Вернадского, д. 84**

Основные вопросы научной программы конгресса

- Здоровое питание населения России – стратегическая задача государственной политики и науки. Обеспеченность продуктами питания и их доступность населению
- Геномные, протеомные и метаболомные исследования в нутрициологии
- Биомаркеры, ассоциированные с рисками развития алиментарно-зависимых заболеваний, а также в оценке эффективности диетотерапии, применения продуктов функционального, специализированного питания и БАДов
- Диетотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии желудочно-кишечного тракта, ожирения, заболеваниях эндокринной системы, нервной системы, мочевыводящей системы
- Инновационные пищевые продукты. Современные био-, нанотехнологии в производстве пищевых продуктов
- Вопросы питания спортсменов различных возрастных групп, спортивных специализаций и квалификаций
- Государственное регулирование в области здорового, безопасного, полноценного питания. Гармонизация с международными требованиями показателей безопасности пищевых продуктов

Официальный сайт конгресса **www.congress-ion.ru**



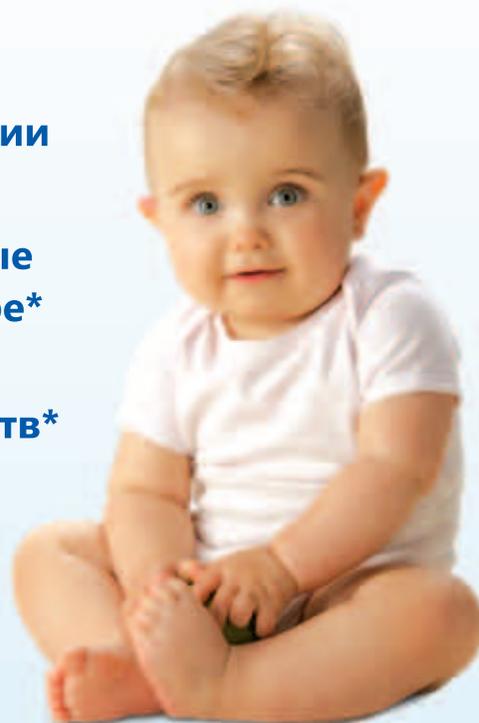
Организационная поддержка конгресса
ООО «МедЛайфЭкспо»
Тел.: +7 (499) 714-34-84, +7 (499) 714-54-84
E-mail: info@mlexp.ru, reklama@mlexp.ru





Биотворог «ФрутоНяня» для ваших детей!

- Только свежее молоко высшего сорта
- Содержит живые пробиотические бактерии *Bifidobacterium bifidum*.
- Яркие и разнообразные фруктово-ягодные вкусы содержат только натуральные пюре*
- В состав входит пектин, способствующий выведению из организма вредных веществ*



Биотворог
5,0 % жирности,
классический



Биотворог
4,2 % жирности,
с яблоком



Биотворог
4,2 % жирности,
с черникой



Биотворог
4,2 % жирности,
с грушей

*Биотворог «ФрутоНяня» с яблоком, с грушей, с черникой.

Реклама