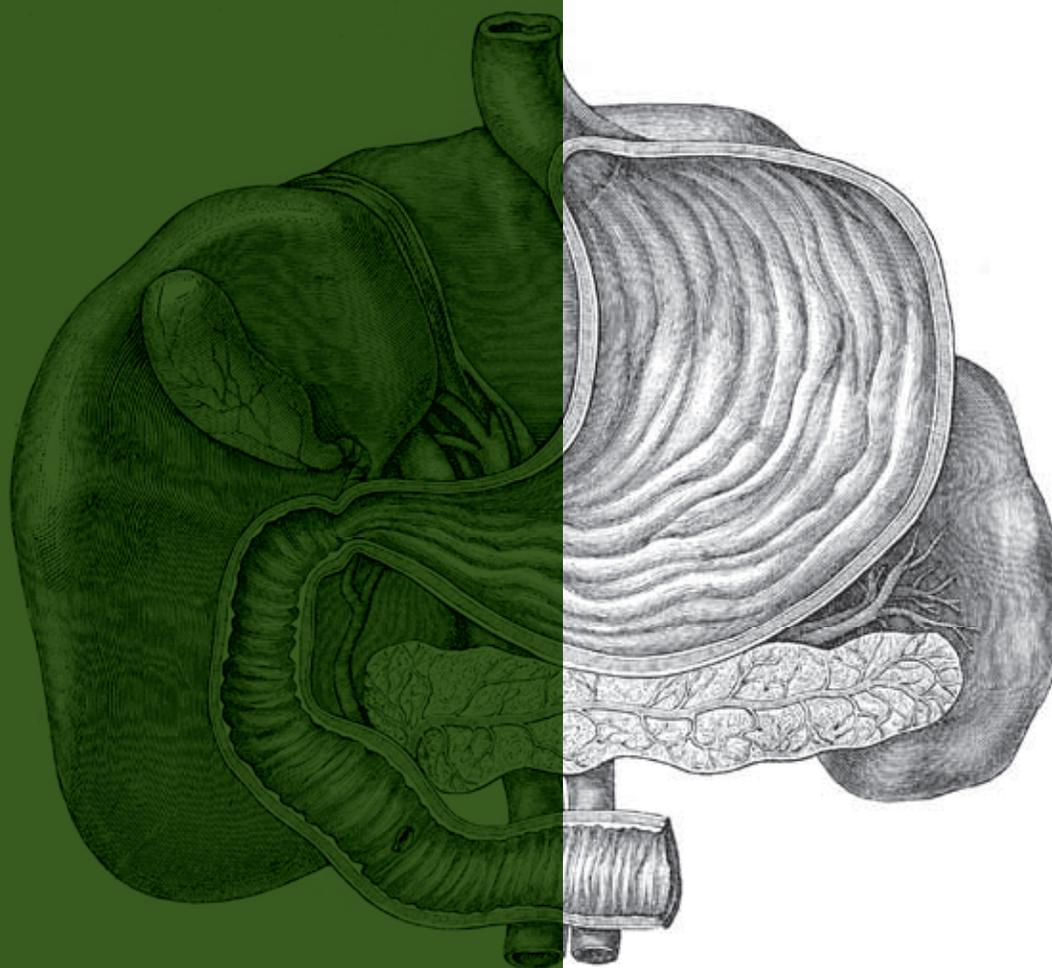


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

гастроэнтерология, 2016



№

16

**Спецвыпуск**

Детская  
гастроэнтерология



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала



**29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».**  
**Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.**

### Организаторы

Правительство Москвы,  
Департамент здравоохранения города Москвы,  
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента  
здравоохранения города Москвы

### Целевая аудитория

главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

### Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России.
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году.
- Специализированная медицинская помощь.
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ.
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России.
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала.
- Научно-практическая деятельность специалистов.
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

### Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

### Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

#### Секретариат ассамблеи

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
e-mail: info@moscowhealth.ru  
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru

KST  
interforum

Конгресс-оператор:  
ООО «КСТ Интерфорум»

Эффективная  
фармакотерапия. 16/2016.  
Гастроэнтерология. Спецвыпуск  
«Детская гастроэнтерология»

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет**

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

О. АВДЕЕВА (o.avdeeva@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 12 000 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

Лактобактерии НАРИНЭ – первые среди равных 4

## Клинические исследования

М.Д. СУББОТИНА, Т.М. ЧЕРНОВА  
Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции  
микробиологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей 6

## Клиническая эффективность

П.Л. ЩЕРБАКОВ, М.В. КНЯЗЕВ  
Качественная подготовка кишечника –  
залог высокоинформативных результатов колоноскопии 14

## Лекции для врачей

М.К. БЕХТЕРЕВА, И.В. РАЗДЬЯКОНОВА, С.Г. СЕМЕНОВА  
Современные подходы к регидратационной терапии  
инфекционной диареи у детей 22

П.Л. ЩЕРБАКОВ, М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
Использование ингибиторов протонной помпы у детей 28

## Медицинский форум

Нарушение липидного обмена у детей с заболеваниями печени 34

Effective Pharmacotherapy. 2016.  
Issue 16. Gastroenterology.  
Special Issue  
'Children's Gastroenterology'

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

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

**Editorial Council**

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

Lactobacilli NARINE – First among Equals 4

## Clinical Studies

M.D. SUBBOTINA, T.M. CHERNOVA  
Advantages of Multi-Strain Bac-Set Probiotic Complex in Microcological Disorders'  
Correction in Acute Diarrhea in Children 6

## Clinical Efficacy

P.L. SHCHERBAKOV, M.V. KNYAZEV  
High-Quality Bowel Preparation Guarantees Highly Informative  
Results of Colonoscopy 14

## Clinical Lectures

M.K. BEKHTEREVA, I.V. RAZDYAKONOVA, S.G. SEMENOVA  
Modern Approaches to Rehydration Therapy of Infectious Diarrhea in Children 22

P.L. SHCHERBAKOV, M.Yu. SHCHERBAKOVA  
Use of Proton Pump Inhibitors in Children 28

## Medical Forum

Impaired Lipid Metabolism in Children with Liver Diseases 34



XXV Научно-практическая конференция

**Болезни органов пищеварения.  
Фармакотерапия с позиции доказательной медицины**

**30 сентября 2016**

Здание Правительства Москвы



**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**  
+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



# Лактобактерии НАРИНЭ – первые среди равных

*Штамм лактобактерий, используемых в производстве пробиотика НАРИНЭ (компания-производитель «Нарэкс», Республика Армения), отличаются жизнеспособность, желче- и кислотоустойчивость, активная колонизация кишечника, устойчивость к действию ряда антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Они проявляют сильные колонизирующие свойства, уничтожают патогенные микроорганизмы, восстанавливают и улучшают качество естественной нормофлоры желудочно-кишечного тракта. Десятилетний опыт использования пробиотика НАРИНЭ подтвердил его эффективность в коррекции микрофлоры кишечника.*

**М**олочнокислые бактерии *Lactobacillus acidophilus*, к которым относится штамм бактерий НАРИНЭ, – пробиотики, представители нормальной микрофлоры кишечника человека.

Как один из лучших представителей лактофлоры молочнокислые бактерии штамма НАРИНЭ нейтрализуют и способствуют быстрому выведению из организма токсичных продуктов метаболизма, колонизации кишечника другими важными представителями микрофлоры. Лактобактерии штамма НАРИНЭ обладают высокой антибактериальной, антибиотической и противогрибковой активностью, повышают антиоксидантный потенциал организма, способствуют всасыванию витаминов-антиоксидантов групп А, Е, С, микроэлемента Se, улучшают работу печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, кишечника.

На кафедре педиатрии Российской академии последипломного образования было проведено исследование эффективности пробиотика НАРИНЭ на первом этапе лечения хронических запоров. Исследователи оценивали активность кишечной микрофлоры до и после коррекции микробиоценоза. Основную группу составили 30 детей (18 девочек и 12 мальчиков) в возрасте от трех до 16 лет с хроническим функциональным запором. После двухнедельного курса лечения с применением пробиотика НАРИНЭ положительные сдвиги зафиксированы по основным симптомам и частоте опорожнения кишечника – в среднем 5,3 дня. Нормализация стула достигнута у 60% детей. Таким образом, использование пробиотика НАРИНЭ способствовало нормализации экосистемы толстой кишки, что выразалось в тенденции к восстановлению качественного (родового) состава микроорганизмов, соотношения аэробных/анаэробных популяций микрофлоры и их протеолитической активности за счет восстановления среды обитания индигенной микрофлоры.

Кроме того, еще в 1980-х гг. японские ученые установили, что бактерии НАРИНЭ увеличивают выработку интерферона. Как следствие – повышение иммунитета и ускорение ответа организма на любую попытку проникновения инфекции.

Результаты клинических исследований подтвердили эффективность НАРИНЭ в коррекции микрофлоры кишечника у лиц, подвергшихся воздействию радиации, больных сахарным диабетом, склонным к аллергическим реакциям на антибиотики, пародон-

тозу. Пробиотик НАРИНЭ эффективен также при гинекологических заболеваниях, поражении органов мочеполовой системы, сердечно-сосудистых заболеваниях.

НАРИНЭ является общеукрепляющим профилактическим средством, применяется как самостоятельно, так и в комплексе с антибактериальными препаратами.

Пробиотик НАРИНЭ применяют:

- ✓ при нарушениях пищеварения и заболеваниях желудочно-кишечного тракта (метеоризм, изжога, диарея, запор, ферментативная недостаточность), длительных кишечных дисфункциях;
- ✓ после операций на органах брюшной полости;
- ✓ во время беременности и лактации;
- ✓ при изменении рациона питания;
- ✓ на фоне приема антибиотиков;
- ✓ при смене воды и питания в случае выезда за границу.

НАРИНЭ выпускается в виде капсул и порошка, из которого в домашних условиях готовят оздоравливающий кисломолочный напиток для детей и взрослых.

Кисломолочные продукты, полученные закваской культурой НАРИНЭ, используются для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний (дизентерии, дисбактериоза, сальмонеллеза, стафилококковой инфекции), а также в детском питании.

В 2009 г. пробиотический препарат НАРИНЭ был награжден медалью И.И. Мечникова «За вклад в укрепление здоровья нации». ☉



Источник:  
[narine.su](http://narine.su)



# Ежегодный международный форум Питание и здоровье

# Health & Nutrition

28–29 ноября 2016 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ  
И ФАРМАЦЕВТИКИ

## Соорганизаторы Форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское маркетинговое агентство (Россия)

## Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антивозрастного старения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека
- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

## Тезисы

Тезисы, поданные в оргкомитет, публикуются **бесплатно**.

Тезисы должны быть высланы **не позднее 30 октября 2015 г.** через сайт [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) (правила оформления размещены на сайте).

## Регистрационный взнос

Участники форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именной бейджи участника и комплекта официальных материалов форума (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

## Регистрационный взнос для физических лиц

Срок оплаты	До 29.08.2016 г.	С 01.09.2016 по 20.11.2016 г.	В дни работы форума
Сумма взноса, руб. (НДС не облагается)	1500	2500	3000

Информацию о вступлении в НОД вы можете получить на сайте [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) либо в секретариате НОД по адресу: [nodinform@gmail.com](mailto:nodinform@gmail.com)

**On-line оплата с помощью банковской карты на сайте форума [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)**

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [dietology@mm-agency.ru](mailto:dietology@mm-agency.ru)

Карпинская Елена Александровна

## Выставка

Выставка **Health&Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- товары для здоровья и др.

**ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!**

## Контактная информация

**Участие в научной программе Форума**

E-mail: [congress@nadn.ru](mailto:congress@nadn.ru)

Сафронова Анна Николаевна

**Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Форума**

Тел.: +7 (495) 517-7055

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [mtv@nadn.ru](mailto:mtv@nadn.ru)

Макарова Татьяна Владимировна

**Размещение в гостинице**

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [med@mm-agency.ru](mailto:med@mm-agency.ru)

Соловьева Татьяна Викторовна

**Дополнительная информация на сайте**  
**[www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)**



Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

# Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции микроэкологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей

М.Д. Субботина, Т.М. Чернова

Адрес для переписки: Татьяна Маратовна Чернова, t-chernova@mail.ru

*В статье представлены результаты сравнительного клинического наблюдения эффективности и безопасности мультипробиотика Бак-Сет в комплексной терапии инфекционной диареи у детей. Установлено, что у пациентов, получавших Бак-Сет, достоверно сокращались продолжительность диспепсического и диарейного синдромов, сроки восстановления активности облигатной микрофлоры толстого кишечника. Уже к пятому дню от начала лечения у 92,5% больных приходили в норму показатели гемограммы, фекального кальпротектина, С-реактивного белка. В группе сравнения за тот же период положительная динамика зафиксирована лишь у 55,8% детей. Пациенты хорошо переносили препарат. Побочные эффекты отсутствовали.*

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, дети, лечение, пробиотики, Бак-Сет

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии у детей, уступая лишь острым респираторным заболеваниям и гриппу. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ОКИ ежегодно болеют свыше 1 млрд человек, из которых 65–70% дети в возрасте до пяти лет [1]. В этиологической структуре инфекционной диареи в последние годы все большее значение приобретают вирусы, в частности рота-

и норовирусы [2, 3]. Среди бактериальных возбудителей одну из лидирующих позиций занимают сальмонеллы, эшерихии, представители условно патогенной микрофлоры [4]. Практически у всех детей с инфекционной диареей изменяется состав кишечной микробиоты (снижение индигенной и избыточный рост условно патогенной флоры), что существенно влияет на клиническую симптоматику, тяжесть заболевания, длительность элиминации возбудителей. Нераци-

ональное использование антибактериальных препаратов при кишечной инфекции усугубляет дисбиотические нарушения, способствует формированию синдрома мальабсорбции, манифестации пищевой аллергии, затяжному течению ОКИ, возникновению рецидивов и реинфекции [5].

К средствам, предназначенным для коррекции качественных и количественных нарушений состава кишечной микрофлоры у детей на фоне инфекционной диареи, относятся пробиотики. Это непатогенные для человека бактерии, характеризующиеся антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры [6].

Для создания пробиотических препаратов используют преимущественно живые культуры представителей микробиоты кишечника человека (лакто- и бифидобактерии, непатогенные эшерихии, молочнокислые стрептококки, непатогенные энтерококки) (см. таблицу). Кроме того, пробиотической функцией обладают микробные антагонисты, не вегетирующие в организме человека в естественных условиях, но ока-



зываются благоприятный эффект на микроэкологический статус при пероральном способе применения (непатогенные бациллы и дрожжевые грибки) [7, 8].

Пробиотические культуры, входящие в состав препаратов, должны обладать:

- ✓ кислотоустойчивостью и резистентностью к действию желчных кислот и панкреатических ферментов;
- ✓ совместимостью с индигенной флорой;
- ✓ высокой адгезией к кишечному эпителию;
- ✓ способностью к оптимальному размножению и сохранению длительной жизнеспособности в кишечнике;
- ✓ низкой степенью транслокации через кишечный барьер;
- ✓ доказанной эффективностью и безопасностью;
- ✓ стабильностью при хранении [9].

В зависимости от количества включенных в препарат штаммов микроорганизмов и их сочетаний различают:

- монокомпонентные пробиотики – содержат один вид бактерий – постоянных представителей кишечной флоры (лакто-, бифидо- или колисодержащие);
- поликомпонентные пробиотики – состоят из нескольких разновидностей бактерий, максимально приближенных по составу к естественному микробиоценозу кишечника для достижения комплексного эффекта;
- комбинированные пробиотики – дополнительно включен пребиотический компонент – неперевариваемые в кишечнике

ингредиенты различного происхождения (олигосахариды, растительные волокна, витамины, аминокислоты и др.), что позволяет стимулировать рост аутохтонной микрофлоры и повышать выживаемость пробиотиков;

- самоэлиминирующиеся антагонисты – транзиторные микроорганизмы (*Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*), характеризующиеся антагонистической активностью в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры [10].

К несомненным преимуществам поликомпонентных пробиотиков относятся совокупность полезных свойств, присущих отдельным штаммам микроорганизмов, и, как следствие, повышение биологической активности препарата. Кроме того, появляется возможность избирательного заселения кишечника ребенка наиболее адекватными для микробиоценоза видами бактерий.

В настоящее время особое внимание уделяют специфичности действия отдельных штаммов пробиотических микроорганизмов и возможности их использования при конкретных патологических состояниях. Так, при выборе препарата для лечения кишечной инфекции прежде всего следует обращать внимание на выраженность антибактериальной функции входящих в его состав пробиотических культур:

- ✓ продукцию биологических субстанций, оказывающих антибактериальный эффект в отношении патогенной и условно

патогенной кишечной микрофлоры (органические кислоты, бактериоцины, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);

- ✓ способность конкурировать с патогенной и условно патогенной микрофлорой за рецепторы связывания и питательный субстрат;
- ✓ стимулирование иммунокомпетентных клеток и фагоцитарной активности слизистой оболочки кишечника.

Согласно рекомендациям по применению пробиотиков, разработанным группой ученых Йельского университета (США) и основанным на принципах доказательной медицины, наивысшим уровнем доказательности А при лечении инфекционной диареей у детей обладают штаммы *Lactobacillus rhamnosus* (GG), *L. reuteri*, *L. casei*, *S. boulardii* [11]. Именно эти четыре штамма вошли в Протокол ведения детей с гастроэнтеритом, утвержденный Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционных болезней (European Society for Paediatric Infectious Diseases – ESPID) в 2014 г. [12].

Кроме того, в многочисленных исследованиях показано, что *Streptococcus thermophilus* и *L. bulgaricus* улучшают перевариваемость лактозы [13]. Поэтому наличие этих культур в составе пробиотических препаратов особенно важно в терапии кишечной инфекции вирусной этиологии, когда дисахаридазная недостаточ-

Таблица. Виды микроорганизмов, входящих в пробиотические препараты

Лактобактерии	Лактококки	Бифидобактерии	Непатогенные эшерихии	Молочнокислые стрептококки	Непатогенные энтерококки	Непатогенные бациллы	Дрожжевые грибки
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. lactis</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. gasseri</i>	<i>Lactococcus lactis</i> <i>L. cremioris</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. adolescentis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>E. salivarius</i>	<i>Bacillus subtilis</i> <i>B. cereus</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>



ность является ключевым звеном в патогенезе диареи.

В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый мультипробиотический комплекс Бак-Сет, изготовленный на основе оригинальных штаммов микроорганизмов, включенных в перечень европейского качества. Результаты исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH=2 в течение двух часов подтвердили их высокую жизнеспособность. К преимуществам препарата относятся также гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий до конца срока годности, отсутствие в составе лактозы, ароматизаторов и генетически модифицированного организма. Препарат не требует хранения в холодильнике.

С учетом возрастных особенностей состава кишечной микрофлоры пробиотический комплекс выпускают в двух сбалансированных формах – Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте. Бак-Сет Беби содержит семь штаммов микроорганизмов – *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающий действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения.

В состав Бак-Сет Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях – *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *S. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

*Цель настоящего клинического наблюдения* – оценить эффективность и безопасность мультипробиотического комплекса Бак-Сет в терапии ОКИ у детей.

### Материал и методы

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении приняли участие 83 ребенка

с ОКИ в возрасте от одного месяца до 14 лет. Дети первого года жизни составили 36,1%, дети в возрасте от года до трех лет – 26,5%, от трех до семи лет – 20,5%, от семи до 14 лет – 16,9%. В большинстве случаев ОКИ протекала по типу энтерита или гастроэнтерита (58%). Реже отмечались энтероколит (24%), колит (12%), гастроэнтероколит (6%).

Этиологический диагноз подтверждали на основании клинико-эпидемиологических данных и результатов бактериологического и серологического исследований, иммуноферментного анализа (диагностика на обнаружение генома бактерий или вирусов), исследования кала на дисбактериоз. Критерии включения в исследование:

- ✓ первые-вторые сутки заболевания;
- ✓ отсутствие терапии до начала наблюдения;
- ✓ способность пациента/родителей адекватно оценивать состояние и выраженность клинических симптомов.

Критерии исключения:

- ✓ развитие осложнений;
- ✓ непереносимость препарата;
- ✓ отказ пациента или родителей от дальнейшего участия в наблюдении.

Совокупность исследований позволила верифицировать этиологическую природу ОКИ у 66,3% пациентов, в том числе у 20,0% – сальмонеллез, у 7,3% – шигеллез Зонне и Флекснера, у 20,0% – кампилобактериоз, у 36,4% – ротавирусную инфекцию, у 16,3% – ОКИ, вызванную норовирусом. У 33,7% больных этиологию ОКИ установить не удалось.

Участники исследования были рандомизированы на две группы, однородные по половозрастным характеристикам (средний возраст в основной группе составил  $8,4 \pm 3,1$  года, в контрольной –  $8,6 \pm 3,6$  года), исходным клиническим проявлениям, что допускало проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности результатов. Размер выборки был достаточным для формулирования выводов.

Все больные ОКИ принимали этиотропные (антибактериальные, противовирусные), патогенетические и симптоматические средства. 40 пациентов первой группы дополнительно к стандартной терапии получали мультипробиотик Бак-Сет: дети до трех лет – по одному саше один раз в сутки, старше трех лет – по одной капсуле один раз в сутки в течение десяти дней. 43 пациента второй группы в составе комплексной терапии получали монопробиотик Лактобактерин: дети до шести месяцев – три дозы два раза в сутки, от шести месяцев до года – три дозы три раза в сутки, от года до трех лет – пять доз два раза в сутки, старше трех лет – пять доз три раза в сутки в течение десяти дней.

Эффективность и безопасность терапии оценивали по динамике клинических симптомов (нормализация температуры тела, прекращение рвоты и диареи, восстановление аппетита) при ежедневном осмотре до выздоровления, длительности бактерио- и вирусывыделения, определению уровней фекального кальпротектина (ФК) и С-реактивного белка в сыворотке крови, показателям копроцитограммы и дисбактериоза.

На протяжении всего периода наблюдения проводился мониторинг нежелательных явлений, при возникновении которых применение препарата могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакетов программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартного отклонения (s). Различия средних величин считалось достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ , соответствующем достоверной вероятности  $\geq 0,95$ .

### Результаты и их обсуждение

У 72,3% пациентов заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме, у 27,7% – в легкой. Преморбидный фон в 15,6% случаев был отягощен экс-



судативно-катаральным диатезом, аллергодерматозом. У шести детей отмечалась поливалентная сенсibilизация к антибиотикам и сульфаниламидам, у пяти – стойкая молочница.

Начальными проявлениями ОКИ более чем у половины детей было повышение температуры от 37,1 до 38 °С, у 25 (30,1%) пациентов – от 38,1 до 39 °С, у восьми (9,6%) – выше 39,1 °С.

У всех больных имели место признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Рвота отмечалась у 68 (81,9%) детей: у 25 (36,8%) – от одного до трех раз в сутки, у 43 (63,2%) – от четырех до десяти раз в сутки. Нелокализованные абдоминальные боли наблюдались у половины больных, локализованные в левой подвздошной области – у 7,3%, явления метеоризма – у 46 (55,4%) детей. Одновременно или через несколько часов после рвоты возникала диарея – от пяти до 12 раз в сутки. У 31,3% детей визуально определялись патологические примеси в стуле (слизь, зелень).

У 50 (72,3%) пациентов зафиксированы умеренные симптомы интоксикации (беспокойство, слабость, вялость, снижение аппетита и др.). Развитие токсикоза с эксикозом 1-й степени выявлено у 39 (47,0%) больных, 2-й степени – у 44 (53,0%).

При ОКИ вирусной этиологии (52,8% детей) во всех случаях имели место катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде фарингита и/или ринита, которые в большинстве случаев возникали с первого-второго дня заболевания, а у 1/3 пациентов предшествовали развитию кишечных расстройств.

В остром периоде заболевания у 52,8% детей в гемограмме отмечались лейкопения с лимфоцитозом, у 47,2% – лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, повышенная скорость оседания эритроцитов.

У пациентов с вирусной диареей зафиксировано умеренное повышение ФК от 50 до 100 мкг/г. При бактериальной диарее повышение этого показателя было более зна-

чительным – от 100 до 550 мкг/г. То есть референсные значения превышены более чем в десять раз. Нами получено статистически значимое увеличение показателей С-реактивного белка при кишечной инфекции бактериальной этиологии (до 50 мг/л – при норме до 5 мг/л), что обусловлено воспалением кишечной стенки. При вирусной диарее показатели С-реактивного белка составили от 5 до 20 мг/л.

У всех больных копроцитограмма показала наличие жирных кислот, нейтрального жира, крахмала, перевариваемой клетчатки, йодофильной флоры. Это свидетельствовало о недостаточном всасывании в тонкой кишке и дисбиотических нарушениях. У 26 (31,3%) детей наряду с признаками нарушения переваривания и всасывания в копроцитограмме определялись лейкоциты и эритроциты, покрывающие поле зрения.

При изучении количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у больных ОКИ установлено, что до начала лечения у 81,9% пациентов имели место дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника. Отмечалось снижение количества бифидобактерий до  $10^6$ – $10^4$  КОЕ/г вплоть до их полного отсутствия в экскрементах у восьми (11,8%) больных, лактобактерий – менее  $10^6$  КОЕ/г у 55,9%, энтерококков – у 51,5% детей. Количество *Escherichia coli* превышало их нормальное содержание в кале ( $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г) у 60,3% больных, в том числе лактозонегативных у 12 (29,3%), гемолитических у восьми (20,5%) детей. Установлено резкое угнетение кокковой микрофлоры. Молочнокислые стрептококки в начале наблюдения не обнаруживались в кишечнике у 35 (42,2%) детей. У 46 (55,4%) больных их содержание не превышало  $10^3$  КОЕ/г.

У 38 (45,8%) пациентов в высоких концентрациях ( $10^8$ – $10^{10}$  КОЕ/г) высевались представители условно патогенной микрофлоры: наиболее часто выявлялись клебсиеллы, золотистый стафилококк, протей, энтеробактер (рис. 1).

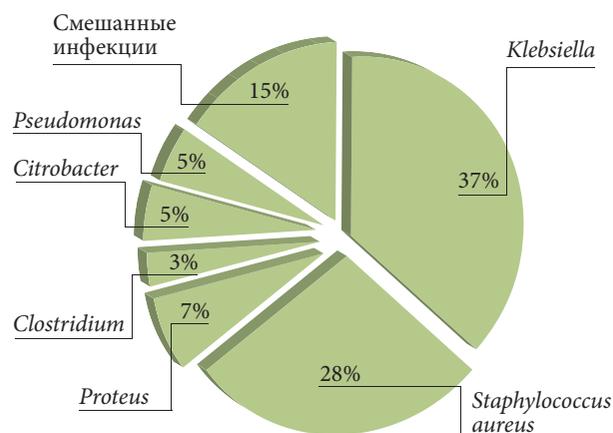
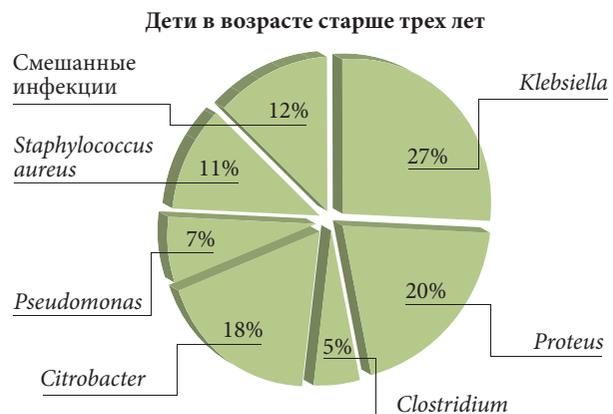


Рис. 1. Структура выявляемой условно патогенной микрофлоры при ОКИ



Дети в возрасте до трех лет



Дети в возрасте старше трех лет

Рис. 2. Возрастные особенности выявляемой условно патогенной микрофлоры при ОКИ

При этом различий в структуре условно патогенной микрофлоры в зависимости от бактериальной или вирусной этиологии ОКИ не наблюдалось. Тем не менее у детей в возрасте до трех лет золотистый стафилококк определялся в три раза чаще, чем у детей старшего возраста (рис. 2).

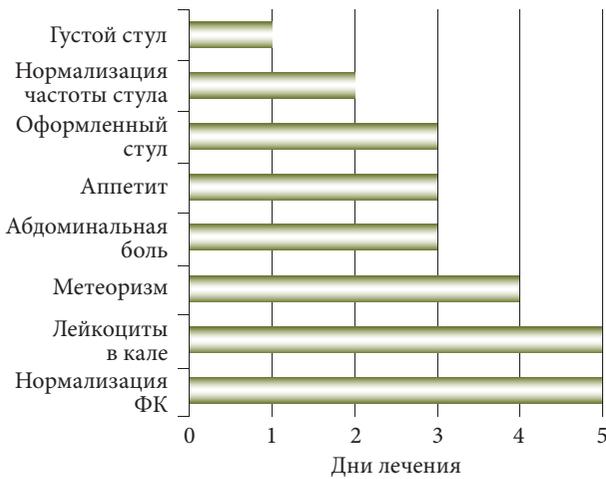


Рис. 3. Динамика основных симптомов ОКИ на фоне применения пробиотика Бак-Сет

## NB

### Бак-Сет: клиническая эффективность

В группе, получавшей Бак-Сет, средняя продолжительность диарейного синдрома была на 2,14 дня меньше, чем в группе сравнения. У 80% детей основной группы уже к третьему дню восстанавливался аппетит, в то время как в группе сравнения за это время аппетит улучшился только у 46,5% пациентов. В копроцитограмме на фоне приема Бак-Сета уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания (исчезали зерна крахмала, мышечные волокна и нейтральный жир) у 90,0%, в группе сравнения – у 51,2% детей. Количество больных с нормальной концентрацией бифидобактерий в основной группе после коррекции составило 80,0%, в группе лактобактерий – 85,0%. Результаты представленного исследования позволяют рекомендовать мультипробиотик Бак-Сет для включения в комплексное лечение острой кишечной инфекции у детей с целью интенсификации этиотропной терапии и улучшения микробиоценоза кишечника. На фоне применения комплекса Бак-Сет у детей с инфекционной диареей сокращаются сроки выздоровления и снижаются эпидемиологические риски по распространению возбудителей кишечных инфекций в организованных детских коллективах

Проведенное клиническое наблюдение показало, что у пациентов, получавших Бак-Сет, уже через сутки от начала лечения улучшалась консистенция стула. К третьему дню терапии отмечалась нормализация частоты и характера стула, к третьему-четвертому дню купировались диспепсические проявления. К пятому дню в копроцитограмме уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания, показатели ФК приходили в норму (рис. 3).

При анализе клинических данных установлено, что в основной и контрольной группах средняя продолжительность болевого синдрома составила  $1,71 \pm 0,11$  и  $2,21 \pm 0,09$  дня, явлений метеоризма –  $2,51 \pm 0,13$  и  $3,28 \pm 0,11$  дня, диарейного синдрома –  $4,21 \pm 0,23$  и  $6,35 \pm 0,31$  дня соответственно. Уже к третьему дню лечения у 80,0% детей, получавших Бак-Сет, появился аппетит. В группе Лактобактерина аналогичный показатель составил 46,5%. Различия в средней продолжительности лихорадки и рвоты оказались статистически недостоверными.

К пятому дню лечения у больных первой группы исчезла молочница, уменьшились аллергические проявления, нормализовались показатели ФК и С-реактивного белка, улучшились показатели гемограммы. Во второй группе за аналогичный период положительная динамика названных показателей зафиксирована лишь у 24 (55,8%) детей.

В копроцитограмме на фоне приема препарата Бак-Сет уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания (исчезали зерна крахмала, мышечные волокна и нейтральный жир) у 36 (90,0%) детей. В группе Лактобактерина таких детей насчитывалось 22 (51,2%).

После лечения у детей первой группы наблюдались положительные сдвиги в состоянии микробиоценоза кишечника. Нормальная концентрация бифидобактерий отмечалась у 32 (80,0%), лактобактерий – у 34 (85,0%) пациентов. Среднее со-

держание молочнокислых стрептококков, выделенных из кишечника у 100% детей, увеличилось более чем в три раза. Количество полноценной кишечной палочки возросло, количество гемолизующих, неподвижных и лактозонегативных бактерий снизилось у 36 (90,0%) детей. В полтора раза реже высевались условно патогенные микроорганизмы (*S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Citrobacter freundii*). Ни в одном случае на фоне применения препарата Бак-Сет не зарегистрировано нежелательных явлений.

В то же время у всех детей второй группы дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессировали. Это проявлялось прежде всего в дальнейшем снижении бифидобактерий (максимальный титр составил  $10^5$  КОЕ/г). Зафиксированы последующее уменьшение плотности колонизации кишечника молочнокислыми стрептококками (максимальный титр –  $10^3$  КОЕ/г), увеличение количества гемолитических и лактозонегативных вариантов в общей популяции кооцифлоры. У 35 (81,4%) детей высевались условно патогенные микроорганизмы (*S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *Enterobacter cloacae*), уровень которых в полтора-два раза превышал допустимые концентрации. У 12 (27,9%) пациентов одновременно высевалось несколько возбудителей. Между тем количество детей с нормальными показателями лактофлоры увеличилось в полтора раза.

### Заключение

Развитие ОКИ у детей проявляется резким угнетением всех трех наиболее значимых аутохтонных представителей микробиоты кишечника – бифидо- и лактобактерий, молочнокислых стрептококков.

Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность и высокий профиль безопасности мультипробиотического комплекса Бак-Сет.



В группе пациентов, получавших Бак-Сет, средняя продолжительность диарейного синдрома была на 2,14 дня меньше, чем в группе сравнения. К третьему дню терапии аппетит восстановился у 80% детей основной группы и у 46,5% контрольной группы. Что касалось состояния микробиоценоза кишечника, в основной группе положительная динамика в виде нормализации количества бифидобактерий наблюдалась у 80,0%, лактобактерий – у 85,0%,

снижения количества гемолизирующих, неподвижных и лактозонегативных бактерий – у 90,0% детей.

Высокая пробиотическая активность препарата Бак-Сет в сочетании с хорошей переносимостью и удобством применения предопределяет выбор препарата для коррекции микробиологических нарушений при инфекционной диарее у детей разного возраста. Результаты данной работы позволяют рекомендовать мульти-

пробиотик Бак-Сет для включения в комплексное лечение ОКИ у детей с целью интенсификации этиотропной терапии и улучшения микробиоценоза кишечника.

Включение в терапию детей с инфекционной диареей комплекса Бак-Сет позволяет сократить сроки выздоровления и снизить эпидемиологические риски по распространению возбудителей кишечных инфекций в организованных детских коллективах. ●

## Литература

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
2. Subbotina M.D., Timchenko V.N., Vorobyov M.M. et al. Effect of oral administration of tormentil root extract (*Potentilla tormentilla*) on rotavirus diarrhea in children: a randomized, double blind, controlled trial. 2 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Vol. 22. № 8. P. 706–711.
3. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Субботина М.Д. Особенности течения и лечения ротавирусной инфекции у детей // *Лечащий врач.* 2011. № 8. С. 107–109.
4. Милютин Л.Н., Голубев А.О. Актуальные проблемы вирусно-бактериальных диарей у детей // *Материалы VII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные проблемы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики».* М., 2008. С. 92–93.
5. Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата Кагоцел® при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // *Медицинский совет.* 2015. № 1. С. 40–45.
6. Приказ Минздрава России № 388 от 1 ноября 2001 г. «О государственных стандартах качества лекарственных средств».
7. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of powder milk with live lactic acid bacteria // <ftp.fao.org/esn/food/Reid.pdf>.
8. Наседкина А.К. Пробиотики и пребиотики – список препаратов, отличия, эффекты, показания к применению // [www.tiensmed.ru/news/probiotik-prebiotik-ab1.html](http://www.tiensmed.ru/news/probiotik-prebiotik-ab1.html)
9. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada, 2002.
10. Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L. et al. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics – a comparison of functionality and efficacy // *Int. J. Food Microbiol.* 2004. Vol. 96. № 3. P. 219–233.
11. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K. et al. Recommendations for probiotic use-2011 update // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Suppl. 45. P. S168–171.
12. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 59. № 1. P. 132–152.
13. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Использование пробиотиков в клинической практике // *Лечащий врач.* 2011. № 10. С. 74–78.

## Advantages of Multi-Strain Bac-Set Probiotic Complex in Microcological Disorders' Correction in Acute Diarrhea in Children

M.D. Subbotina, T.M. Chernova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Tatyana Maratovna Chernova, t-chernova@mail.ru

*In the article results of comparative clinical research of efficacy and safety of multi-strain Bac-Set probiotic in the treatment of infectious diarrhea in children is presented. It was estimated that in patients treated with Bac-Set there were significantly shortening of duration of dyspeptic and diarrheal syndromes, recovery of activity of obligate colonic microflora was observed much earlier. At the 5-th day from the start of treatment normalization of fecal calprotectin, CRP and hemogram's parameters was registered in 92.5% of patients in tested group. In the comparison group over the same period a positive trend was recorded in 55.8% of children only. The tested product was well-tolerated and no side effects were registered.*

**Key words:** acute infectious diarrhea, children, treatment, probiotics, Bac-Set

гастроэнтерология

# II РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКВА, ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75



- 6000 слушателей
- более 200 российских и зарубежных докладчиков
- более 100 компаний-участников
- 50 научных секций

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



ЗАЛ  
«СЕМАШКО»

Кураторы:

д.м.н., профессор  
О.А. Тарасенно



д.м.н. М.Л. Свещинский



А.Н. Цибин

### Управление медицинской лабораторией и лабораторной службой

- Менеджмент медицинских лабораторий, оптимизация ресурсного обеспечения, экономика лабораторий и лабораторной службы.
- Методы и результаты улучшений внутрилабораторной организации.
- Опыт и эффекты совершенствования территориальной организации службы.
- Правовые аспекты деятельности медицинских лабораторий.
- Управление назначениями лабораторных тестов.



ЗАЛ  
«ПАВЛОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор  
В.Л. Эмануэль



д.м.н., профессор  
В.Н. Титов

### Фундаментальные вопросы клинической и лабораторной медицины

- Фундаментальные вопросы клинической лабораторной медицины, этиология и патогенез метаболических пандемий.
- Методическое совершенство (метабомика, липидомика, персонализированная медицина).
- Основы профилактики.



ЗАЛ  
«ПИРОГОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор  
А.М. Иванов



д.м.н., профессор  
Т.В. Вавилова



к.м.н. М.Г. Вершинина

### Диалог клиники и лаборатории

- Практические вопросы использования результатов лабораторных исследований в клинической практике: назначение, трактовка, принятие клинических решений.
- Эффективные биомаркеры при различных видах патологии.



ЗАЛ  
«ЛОМОНОСОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор  
С.В. Цвиренко



д.м.н., профессор  
А.Ж. Гильманов



д.б.н., профессор  
В.Н. Малахов

### Кадры и образование

- Дипломное и постдипломное образование специалистов клинической лабораторной диагностики со средним и высшим образованием, врачей клинических специальностей.
- Кадровое обеспечение лабораторной службы.
- Оценка квалификации персонала.
- Научная организация труда, мотивация и формирование производственного климата в коллективе.

Организаторы:



# 12 - 14 ОКТЯБРЯ 2016



## ЗАЛ «МЕЧНИКОВ»

Кураторы:

Д.М.Н.,  
профессор Е.В. Алиева



д.б.н., профессор  
И.С. Тартаковский



д.м.н., профессор  
В.П. Сергиев

### Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний

- Этиология, ранняя диагностика и лабораторный контроль инфекционных заболеваний.
- Антибиотикорезистентность и возможности ее выявления.
- Вирусологическая диагностика: современность и новые возможности.
- Диагностика паразитарных заболеваний: проблемы, реалии, перспективы.
- Клиническая микология.
- Диагностика инфекций, передающихся половым путем.



## ЗАЛ «ВАВИЛОВ»

Кураторы:

к.м.н. Г.А. Шипулин



к.ф.-м.н. А.Н. Шибанов



к.м.н. М.Б. Шаманский

### Проблемы обеспечения качества лабораторных исследований на современном этапе

- Новейшие и перспективные технологии в области лабораторной диагностики.
- Компьютеризация, IT и автоматизация.
- Проблемы отечественного производства медицинских изделий для клинической лабораторной диагностики.



## ЗАЛ «БОТКИН»

Куратор:

к.б.н. Н.А. Стериополо



Дискуссии, мастер-классы,  
специализированные заседания  
и совещания.



## Постерная секция



к.м.н. А.В. Мошкин



## Заседание



к.б.н., доцент  
О.В. Лянг

д.м.н., профессор  
А.Г. Кочетов



Заседание профильной комиссии  
Министерства здравоохранения РФ

- 7000 кв.м. выставочного пространства
- более 200 брендов материалов и оборудования в области IVD
- NEW зона мастер-классов — возможность получения навыков в области лабораторной медицины

## «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

### Специализированная экспозиция культурная программа



- Фотовыставки:
  - «Лабораторный город и его жители»
  - «Лабораторный кристалл».
- Показ документальных фильмов о великих деятелях медицины (конференц-залы).
- Музыкальное сопровождение «Джаз в городе», за роялем Борис Гнилов (площадь В.В. Меньшикова).
- Вечерняя концертная программа «Медицина и искусство» (кафе «Траттория-лаборатория»).

### Всероссийская профессиональная премия в области лабораторной медицины им. В.В. Меньшикова

## ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА:

127083, Москва, ул. 8 Марта, д.1, стр.12  
+7 (499) 348-21-06,  
+7 (968) 086-95-53  
congress@fedlab.ru  
www.congress.fedlab.ru



ФЕДЕРАЦИЯ  
ЛАБОРАТОРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

При поддержке\*:



\* Конгресс проходит по Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, под эгидой Национальной медицинской палаты.



<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства

<sup>2</sup> Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России, филиал № 2

# Качественная подготовка кишечника – залог высокоинформативных результатов колоноскопии

П.Л. Щербаков<sup>1</sup>, М.В. Князев<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Петр Леонидович Щербаков, petersh@rcpcm.org

*Эффективность колоноскопии и выявление при ее проведении патологии кишечника во многом зависят от качества его очищения. Сегодня в арсенале гастроэнтерологов и эндоскопистов имеется множество эффективных пероральных средств, позволяющих достигать высокого качества подготовки кишечника и сохранять благоприятное отношение пациентов к подготовке и проведению колоноскопии. Целью данного исследования было определение качества подготовки толстой кишки к эндоскопическому исследованию с помощью препарата Пикопреп®, а также переносимости пациентами данного препарата.*

**Ключевые слова:** толстая кишка, колоноскопия, слабительные средства, Пикопреп

Колоноскопия проводится уже на протяжении 60 лет, причем с полным осмотром ободочной и терминальных отделов подвздошной кишки. Между тем вопросы качественной подготовки кишечника к исследованию не утрачивают актуальности. И это понятно: только адекватная подготовка толстой кишки, гарантирующая качественный результат, позволяет точно поставить диагноз, сократить время выполнения процедуры, избежать повторных вмешательств [1–3]. Последние, как известно, увеличивают финансовые и трудовые затраты [4]. В случае неадекватной подготовки кишечника к выполнению исследования снижается его диагностическая ценность, возрастает риск пропуска патологического очага, источника кровотечения, полипов, злокачественных новообразований [2, 5].

## Средства для очищения кишечника

Современный фармацевтический рынок предлагает большой спектр слабительных средств для качественного очищения кишечника:

1) препараты, тормозящие абсорбцию жидкости и стимулирующие секрецию:

- ✓ антрагликозиды (сенна, крушина, ревень);
- ✓ дериваты дифенилметана (изафенин, бисакодил);
- ✓ касторовое масло;
- ✓ сурфактанты (натрий- и кальцийдиоктилсукцинат);

2) средства, увеличивающие объем кишечного содержимого:

- ✓ солевые слабительные (глауберова соль, карловарская соль);
- ✓ макроголи (макрогол);
- ✓ растительные слабительные (морская капуста, отруби, агар-агар, льняное семя, шелуха семян подорожника);

- ✓ сахара и их производные (сорбитол, лактитол);
- ✓ лактулоза (Дюфалак®);
- 3) средства, смазывающие слизистую оболочку кишечника:
- ✓ масло вазелиновое;
- ✓ масло миндальное и др.;
- 4) комбинированные средства:
- ✓ Гутталакс® (натрия пикосульфат);
- ✓ Регулакс®;
- ✓ слабительные чаи;
- 5) другие средства:
- ✓ ректальные (глицериновые свечи, докузат натрия);
- ✓ пробиотики, пребиотики;
- ✓ прокинетики: холинергические агонисты (бетанехол), агонисты простагландинов (мизопропрост), 5-НТ<sub>4</sub>-агонисты (тегасерод).

Для подготовки кишечника к инструментальным исследованиям, в том числе эндоскопическим, а также оперативным вмешательствам применяются не все из перечисленных средств. В указанных целях используется касторовое масло, но в большинстве случаев средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, – солевые слабительные, макроголи и лактулоза. Солевые слабительные применяются как самостоятельно, так и в сочетании с очистительными клизмами.

Нетрудоемкий и максимально короткий (не более суток) процесс подготовки кишечника к исследованию предполагает, что пациент справится с ним самостоятельно. Привлечение медперсонала должно быть минимальным.



К слабительному средству предъявляются следующие требования:

- легко переносится пациентом;
- безопасно и безвредно;
- не дает побочных эффектов со стороны других органов и систем;
- не усугубляет тяжесть состояния пациента;
- не искажает эндоскопическое изображение (цвет, контуры, блеск, отражение и т.п.);
- не ограничивает применение витальных красителей и других видов эндоскопической диагностики и лечения (коагуляция, лазер, фотодинамическая терапия и т.п.);
- выгоден с фармакоэкономической точки зрения;
- не оказывает повреждающего действия на эндоскопическое оборудование.

Кроме того, должна сохраняться возможность приостановить или прервать подготовку в случае возникновения непереносимости, осложнений или нежелательных явлений на фоне применения препарата.

Требования к препарату для очищения кишечника, сформулированные еще в 2005 г., остаются актуальными и сегодня [6, 7]. Между тем профессор S. Kudo, впервые в мире выполнивший колоноскопию в начале 1950-х гг., в книге по диагностике и лечению колоректального рака сделал вывод, что главной составляющей выполнения колоноскопии является адекватная и полная подготовка кишечника, предполагающая его полное освобождение от плотного и жидкого содержимого [6].

### Шкалы для оценки состояния подготовки кишечника к колоноскопии

Оценить с позиций доказательной медицины, насколько хорошо кишечник подготовлен к проведению колоноскопии, можно с помощью единых критериев оценки.

Первой попыткой объективно оценивать состояние подготовки кишечника стала шкала Aronchick 1994 г., основанная на рекомендациях ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy – Аме-

Таблица 1. Оценка подготовки сегментов кишечника (Чикагская шкала)

Баллы	Описание
0	Неочищенный сегмент кишки с наличием плотного содержимого, которое невозможно удалить, более 15% слизистой оболочки не визуализируется
5	Возможен частичный осмотр слизистой оболочки после отмывания, но до 15% поверхности слизистой оболочки остается неосмотренной
10	Минимальное количество содержимого после отмывания и аспирации, но слизистая оболочка каждого отдела кишечника хорошо визуализируется
11	Хорошая визуализация слизистой оболочки после отмывания и аспирации
12	Хорошая визуализация слизистой оболочки без отмывания. Допускается аспирация жидкости

риканское общество гастроинтестинальной эндоскопии) и AGA (American Gastroenterological Association – Американская гастроэнтерологическая ассоциация) и впоследствии получившая широкое распространение. При ее создании учитывались результаты множества проведенных колоноскопий с использованием различных препаратов [8–11].

В 2004 г. была предложена шкала OBPS (Ottawa Bowel Preparation Scale) для оценки сегментов толстой кишки [12], а в 2009 г. – шкала BBPS (Boston Bowel Preparation Scale) для обеспечения необходимой нормы оценки качества подготовки кишечника к колоноскопии [13, 14]. В этих двух шкалах был сведен к минимуму субъективизм оценки.

Новая версия шкалы оценки очищения кишечника HCS (Harefield Cleansing Scale), появившаяся в 2012 г., была предназначена для рандомизированной оценки состояния качества подготовки кишечника при использовании различных препаратов и проведении клинических испытаний [15].

Несовершенство шкал оценки подготовки кишечника и перекрестность критериев оценки различных сегментов при использовании OBPS и BBPS подвигли исследователей из Чикагского университета на разработку собственной шкалы CBPS (Chicago Bowel Preparation Scale) [16]. Согласно этой классификации толстая кишка подразделяется на три участка – левый, средний и правый (аналогично BBPS). Каждый из сегментов оценивается по 12-балльной системе, к которой

Таблица 2. Оценка общего объема жидкости в просвете кишечника (Чикагская шкала)

Баллы	Описание
3	Большое количество жидкости (> 300 мл)
2	Умеренное количество жидкости (151–300 мл)
1	Небольшое количество жидкости (51–150 мл)
0	Минимальное количество жидкости (≤ 50 мл)

добавляется четырехбалльная градация оценки количества жидкости в просвете кишечника (до начала исследования) (табл. 1 и 2).

### Препарат Пикопреп®

В 2015 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат для подготовки толстой кишки к исследованиям и операциям Пикопреп® – комбинированное средство, состоящее из пикосульфата натрия, оксида магния, лимонной кислоты и позволяющее применять малые объемы лаважной жидкости [17]. Данный лекарственный препарат применяется в Великобритании (Picolax®) и Австралии (Pico-Salax®) более 20 лет, в Канаде (Pico-Salax®) – с 2004 г. [18]. В 2012 г. препарат был одобрен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA, USA) под торговым наименованием Preporic® [19]. Эффективность комбинации пикосульфата натрия, оксида магния и лимонной кислоты для очищения кишечника подтверждена более чем 30-летним опытом применения во всем мире – примерно 28 млн случаев [20–24].



Компоненты лекарственного препарата Пикопреп® характеризуются разными потенцирующими механизмами действия. Пикосульфат натрия (первый компонент), относящийся к слабительным средствам местного действия, стимулирует рецепторы слизистой оболочки кишечника, усиливает перистальтику. Активная форма препарата, образующаяся путем гидролиза под влиянием кишечных микроорганизмов, непосредственно возбуждает нервные структуры кишечной стенки, в результате ускоряется продвижение кишечного содержимого, уменьшается всасывание электролитов и воды. Оксид магния (второй компонент препарата Пикопреп®) в комбинации с лимонной кислотой выступает в качестве осмотического слабительного [23]. Комбинация этих ингредиентов стимулирует перистальтику, делает стул мягким, очищает просвет кишечника и обладает эффектом вымывания [17, 25–28]. Для очищения толстой кишки при двухразовом приеме готового разведенного препарата Пикопреп® достаточно запить его не менее чем тремя – пятью стаканами (по 250 мл) любой прозрачной жидкости во время каждого приема. Такой объем жидкости в совокупности с хорошими органолептическими свойствами препарата легко переносится пациентами. Очищающие возможности Пикопрепа в сравнении с таковыми препарата Флит Фосфо-сода изучались в сравнительных клинических исследованиях эффективности препаратов при подготовке к ирригоскопии и колоноскопии. Авторы отмечали хорошую переносимость препарата Пикопреп® пациентами [21], его положительные вкусовые характеристики, эффективность и низкую частоту возникновения электролитных нарушений [21, 29]. При этом переносимость и вкусовые характеристики препарата Пикопреп® превосходили таковые препарата сравнения [21, 30]. В другом исследовании с участием 608 пациентов сравнивали Пикопреп® с полиэтиленгликолем (ПЭГ) (2 л) и бисакодилем (две таблетки, 5 мг) [31]. 305 пациентов для подго-

товки кишечника к колоноскопии использовали Пикопреп®, 298 – полиэтиленгликоль молекулярной массой 3350 г/моль и бисакодил. Полную колоноскопию с интубацией подвздошной кишки удалось выполнить в 99,3% случаев. Коэффициент ОБПС для Пикопрепа составил 86,8%, для ПЭГ – 75,4%, причем лучшая подготовка всех отделов наблюдалась при использовании препарата Пикопреп®. Исследователи задавали вопрос пациентам, отказались бы они от приема очищающего препарата при следующей колоноскопии? В случае Пикопрепа положительно ответили 1,7% пациентов, в случае ПЭГ – 13,5%. При этом пациенты отмечали лучшие органолептические свойства препарата Пикопреп® и удобство его приема. Европейское научное общество гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy – ESGE), тщательно проработав вопрос подготовки толстой кишки к эндоскопии, опубликовало соответствующее руководство [32]. В частности, рекомендовано малообъемное средство на основе оксида магния в комбинации с пикосульфатом натрия и лимонной кислотой (Пикопреп®). Результаты метаанализа, включающего шесть исследований с участием 966 пациентов и посвященного сравнительной оценке препаратов, в том числе на основе ПЭГ и пикосульфата натрия, показали, что эффективность подготовки при использовании каждого препарата примерно одинаковая. Однако Пикопреп® отличается лучшей переносимостью. Кроме того, на фоне его применения реже возникают тошнота, рвота, головная боль, нарушения сна и перианальные раздражения (относительный риск 3,82, 95%-ный доверительный интервал 1,60–9,15) [33]. Эксперты ESGE проанализировали исключительно рандомизированные контролируемые исследования за последние 14 лет, посвященные оценке эффективности, безопасности и переносимости различных средств для подготовки толстой кишки перед колоноскопией. Они пришли к выводу, что наиболее

эффективными средствами, гарантирующими отличную и хорошую подготовку, являются пикосульфат натрия и ПЭГ [33–35]. Кроме того, описан 21 случай нарушения функции почек спустя несколько недель после колоноскопии, подготовку к которой проводили фосфатом натрия [36]. Результаты последующего метаанализа семи рандомизированных контролируемых исследований (12 168 пациентов) не выявили статистически значимых различий в частоте развития осложнений со стороны почек при приеме фосфата натрия по сравнению с другими препаратами для очищения толстой кишки [37]. На основании полученных данных при патологии почек эксперты ESGE рекомендуют применять ПЭГ.

### Материал и методы исследования

Для оценки качества подготовки кишечника к колоноскопии была выполнена научно-исследовательская работа по сравнительной оценке часто используемых лекарственных препаратов. В рандомизированном двойном сравнительном исследовании оценивали качество подготовки кишечника к колоноскопии с использованием раствора Пикопреп®. Препарат зарегистрирован в виде порошка для приготовления раствора. Готовый раствор содержит пикосульфат натрия, оксид магния, лимонную кислоту и вспомогательные вещества. В качестве сравнения использовался раствор Флит Фосфо-сода. Под наблюдением находилось 58 больных (28 мужчин, 30 женщин), средний возраст – 39,4 года. Все участники исследования были разделены методом слепой рандомизации на две группы. В первую вошли 27 пациентов, во вторую – 31. Группы не различались по половозрастным характеристикам. В качестве подготовки к колоноскопии больные первой группы получали раствор Пикопреп®, пациенты второй – раствор Флит Фосфо-сода. В течение двух дней до исследования все его участники соблюдали бесшлаковую диету. Прием препарата перед исследованием проводился в два этапа в со-



ответствии с инструкцией по применению.

При приеме препарата оценивали органолептические свойства и субъективные ощущения пациентов по результатам опроса. Качество очищения кишечника оценивалось во время проведения колоноскопии в соответствии с международной классификацией качества очищения кишечника.

Следует отметить, что для эндоскопистов исследование было слепым, поскольку они не знали, какой препарат использовали пациенты, и оценивали качество подготовки кишечника на основании объективных критериев по шкале CBPS [16].

Для оценки переносимости препарата Пикопреп® проведено анкетирование среди 36 пациентов (21 женщина, 15 мужчин, средний возраст – 38,7 года), которым в анамнезе уже выполнялась колоноскопия с применением других средств. Анкета выдавалась пациентам вместе с инструкцией по подготовке препаратом Пикопреп®. Анкета включала четыре вопроса, из которых последние три содержали варианты ответов:

1. Каким препаратом для очистки толстой кишки перед проведением эндоскопического исследования Вы пользовались ранее?
2. Каково Ваше впечатление от приема препарата Пикопреп®: удовлетворительное/хорошее/отличное?
3. По сравнению с предыдущим средством для подготовки к колоноскопии данное средство (Пикопреп®) переносится: легче/так же/хуже.
4. В следующий раз при подготовке к колоноскопии Вы предпочли бы данное средство (Пикопреп®) другим: да/нет?

## Результаты и их обсуждение

Результаты колоноскопии не показали достоверной разницы между Пикопрепом и раствором Флит Фосфо-сода в качестве подготовки кишечника.

У 86,4% пациентов, получавших Пикопреп®, и 83,9%, применявших раствор Флит Фосфо-сода, степень очищения кишечника составила 36 баллов. У 8,2% пациентов пер-

вой группы и 8,6% второй оценка соответствовала 32–34 баллам. У 5,4% больных первой группы и 7,5% второй степень очищения кишечника оценивалась в пределах 28–31 балла. При этом в обеих группах количество остаточной жидкости соответствовало 0–1 баллу.

При опросе пациентов о вкусовых характеристиках растворов, качестве ночного сна, количестве дефекаций, появлении тошноты, слабости, рвоты, жажды, головокружений, а также при объективном и лабораторном обследовании в отношении артериального давления, изменения основных показателей кислотно-щелочного равновесия выявлены различия между схемами подготовки кишечника в разных группах (табл. 3).

Как видно из табл. 3, имбирно-соленому привкусу раствора Флит Фосфо-сода пациенты предпочли приятный апельсиновый вкус раствора Пикопреп® ( $p < 0,05$ ). При этом все больные отметили легкость приема препаратов благодаря малому объему используемой жидкости. Они также оценили возможность употребления между приемами (в случае Пикопрепа во время приема) и во время очищения кишечника любой прозрачной жидкости (сока без мякоти, воды, чая, прозрачных бульонов). Количество дефекаций при использовании обоих препаратов, а также качество ночного сна было приблизительно одинаковым, достоверной разницы не зафиксировано.

Субъективные ощущения большинства пациентов группы Пикопрепа хорошие – 97,3%. В группе препарата Флит Фосфо-сода этот показатель составил 51,6% ( $p < 0,05$ ). Препарат Флит Фосфо-сода получил удовлетворительную оценку у 32,2% пациентов, а 16,2% пациентов не понравился совсем (табл. 4).

При анализе данных объективного осмотра и лабораторных исследований (табл. 5) выявлено незначительное повышение артериального давления у пяти пациентов, принимавших препарат Флит Фосфо-сода. Но это не повлияло на общее состояние больных. В этой же группе зарегистри-

Таблица 3. Субъективная оценка пациентами средств для очищения кишечника

Показатель	Пикопреп®, абс. (%)	Флит Фосфо-сода, абс. (%)
Вкус (хороший/нет)	29/0 27/0 (100)	12/19 (38,7/61,3)
Легкость приема (хорошая/плохая)	26/1 (96,3/3,7)	26/5 (83,8/16,2)
Количество дефекаций	7–9	7–13
Качество ночного сна (хорошее/плохое)	25/2 (92,6/7,4)	28/3 (90,3/9,7)

Таблица 4. Субъективные ощущения пациентов при подготовке кишечника

Субъективное ощущение	Пикопреп®, абс. (%)	Флит Фосфо-сода, абс. (%)
Хорошо	26 (97,3)	16 (51,6)
Удовлетворительно	1 (3,7)	16 (32,2)
Плохо	–	5 (16,2)
Тошнота	2	5
Слабость	1	2
Рвота	–	2
Раздражительность	–	–
Жажда	1	4

Таблица 5. Инструментальные и лабораторные показатели при подготовке кишечника

Показатель	Пикопреп® (число пациентов, абс.)	Флит Фосфо-сода (число пациентов, абс.)
Аллергические реакции	–	–
Повышение артериального давления	–	5
Гипокалиемия	–	2
Снижение креатинина	–	2
Гиперфосфатемия	–	5

рованы случаи незначительного изменения показателей кислотно-щелочного баланса.

Результаты анкетирования пациентов, которым ранее проводилась колоноскопия с применением других очищающих средств, представлена в табл. 6. Шесть пациентов могли сравнить переносимость препарата Пикопреп® с препаратом Флит Фосфо-сода, 12 – с Фортрансом, двое имели опыт подготовки к колоноскопии с помощью разных препаратов



Таблица 6. Результаты анкетирования пациентов

Показатель	Оценка	Флит Фосфо-сода	Фортранс®	Флит Фосфо-сода и Фортранс®	Название средства не помнят	Всего
Впечатление	Удовлетворительное	2			2	4
	Хорошее		10	2	10	22
	Отличное	4	2		4	10
Переносимость по сравнению с другими средствами	Легче	2	12	2	14	30
	Так же	2			2	4
	Хуже	2				2
Предпочтение Пикопрепу в следующий раз	Да	2	11	2	14	29
	Нет	4				4
	Затрудняюсь ответить		1		2	3
Итого		6	12	2	16	36

(Флит Фосфо-сода, Фортранс®). 16 пациентов забыли название средства, которое применялось в прошлый раз, но в любом случае это было очищение не клизмой. В 32 из 36 случаев у пациентов осталось хорошее и отличное впечатление о препарате Пикопреп®. 30 из 32 пациентов отметили более легкую переносимость препарата и только двое перенесли подготов-

ку хуже, чем при использовании препарата Флит Фосфо-сода в прошлый раз. Среди 29 пациентов из 36 анкетированных предпочли в следующий раз использовать препарат Пикопреп® для подготовки к колоноскопии. Результаты исследования показали практически одинаковую эффективность очищения кишечника при использовании

препаратов традиционной схемы на основе препарата Флит Фосфо-сода и нового для российских пациентов средства Пикопреп®. Пикопреп® продемонстрировал лучшие органолептические свойства, обеспечившие более высокие показатели субъективных ощущений пациентов. Результаты этого российского исследования совпадают с данными аналогичных зарубежных исследований.

## Заключение

Эффективность препарата Пикопреп® сопоставима с таковой средств для очищения кишечника на основе ПЭГ, натрия фосфата, но его потребительские свойства (переносимость и вкусовые характеристики) выше. Безопасность малообъемного препарата Пикопреп® превосходит таковую препаратов на основе натрия фосфата. По частоте возникновения нефротоксических, водно-электролитных и других нарушений Пикопреп® соизмерим с ПЭГ и может быть рекомендован для практического применения в качестве средства очищения толстой кишки перед колоноскопией. ●

## Литература

1. Chiu H.M., Lin J.T., Wang H.P. et al. The impact of colon preparation timing on colonoscopic detection of colorectal neoplasms – a prospective endoscopist-blinded randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 12. P. 2719–2725.
2. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J.J. et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study // *Gastrointest. Endosc.* 2005. Vol. 61. № 3. P. 378–384.
3. Rex D.K. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 12. P. 2866–2877.
4. Rex D.K., Imperiale T.F., Latinovich D.R., Bratcher L.L. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. № 7. P. 1696–1700.
5. Harewood G.C., Sharma V.K., de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia // *Gastrointest. Endosc.* 2003. Vol. 58. № 1. P. 76–79.
6. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer // *Endoscopy.* 1993. Vol. 25. № 7. P. 455–461.
7. Князев М.В., Коробкин С.В. Подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию препаратом Дюфалак // *Клиническая эндоскопия.* 2005. № 3. С. 9–11.
8. Aronchick C.A., Lipshutz W.H., Wright S.H. et al. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda // *Gastrointest. Endosc.* 2000. Vol. 52. № 3. P. 346–352.
9. Aronchick C.A., Lipshutz W.H., Wright S.H. et al. Validation of an instrument to assess colon cleansing [abstract] // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 2667.
10. Aronchick C.A. Bowel preparation scale // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 60. № 6. P. 1037–1038.
11. Lorenzo-Zúñiga V., de Vega M., Boix J. Preparation for colonoscopy: types of scales and cleaning products. Preparación para colonoscopia: tipos de productos y escalas de limpieza // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2012. Vol. 104. № 8.
12. Rostom A., Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality // *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59. № 4. P. 482–486.
13. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G. et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 69. № 3. Pt. 2. Vol. 620–625.
14. Calderwood A.H., Jacobson B.C. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale // *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 72. № 4. P. 686–692.



# ПИКОПРЕП®

пикосульфат натрия + цитрат магния



## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНО

Пикопреп® готовит кишечник к процедуре не менее эффективно, чем препараты ПЭГ<sup>2-5</sup>



## КОМФОРТНО

Меньше вызывает тошноту, рвоту и абдоминальную боль<sup>2-5</sup>



## ВКУСНО

Имеет апельсиновый вкус<sup>1</sup>



## УДОБНО

Требует принятия ВСЕГО 2-х ЛИТРОВ ЛЮБОЙ ПРОЗРАЧНОЙ ЖИДКОСТИ в течение суток<sup>1</sup>



# НОВОЕ СЛОВО

## В ПОДГОТОВКЕ КИШЕЧНИКА

### Информация о препарате ПИКОПРЕП®

**Торговое название препарата:** ПИКОПРЕП®. **Лекарственная форма:** порошок шипучий для приготовления раствора для приема внутрь. **Состав:** 1 пакетик содержит: *активные вещества:* лимонная кислота безводная 12 г, магния оксид 3,5 г, пикосульфат натрия моногидрат 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* калия гидрокарбонат 0,5 г, натрия сахарината дигидрат 0,06 г, ароматизатор апельсинный 0,06 г. **Показания к применению:** очищение кишечника перед проведением рентгенологических или эндоскопических (колоноскопия) исследований и хирургических манипуляций. Препарат не применяется как регулярное слабительное средство! **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, хроническая сердечная недостаточность, дегидратация, слабость моторики желудка, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, токсический колит, токсический мегаколон, кишечная непроходимость, тошнота и рвота, тяжелые нарушения функции почек, рабдомиолиз, гипермагниемия, острые хирургические абдоминальные состояния: острый аппендицит, диагностированная или подозреваемая обструкция или перфорация желудочно-кишечного тракта, недавно перенесенное хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте, непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность (I триместр), детский возраст до 9 лет. **С осторожностью:** нарушения функции почек, заболевания сердца, воспалительные заболевания кишечника, прием препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс, у пожилых и ослабленных пациентов, в период грудного вскармливания, II и III триместры беременности, у пациентов с риском развития гипокальциемии. **Способ применения и дозы:** содержимое одного пакетика растворяют в 150 мл воды, перемешивают 2-3 минуты, охлаждают до приемлемой температуры и выпивают. Если процедура назначена на первую половину дня: содержимое первого пакетика принимают после обеда или ранним вечером (16-18 ч), запивая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости (вода, негазированные безалкогольные напитки, чай, кофе, фруктовый сок без мякоти). Содержимое второго пакетика принимают на ночь (22-24 ч), запивая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 1 час до процедуры. Если процедура назначена на вторую половину дня: содержимое первого пакетика принимают вечером (в 17-21 ч) в день, предшествующий процедуре, запивая не менее чем 5 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости. Содержимое второго пакетика принимают утром (за 5-9 ч до процедуры), запивая не менее чем 3 стаканами по 250 мл воды или прозрачной жидкости. Последний стакан можно выпить не позднее чем за 1 час до процедуры. **Побочное действие:** наиболее частые побочные явления – головная боль, тошнота, прокталгия. Наиболее тяжелые – анафилактические реакции, эпилепсия. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** может влиять на абсорбцию пероральных препаратов постоянного применения. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** В связи с возможностью развития побочных эффектов со стороны нервной системы следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. Полный перечень взаимодействий содержится в инструкции по медицинскому применению. Недостаточное потребление воды и электролитов может вызвать клинически значимый недостаток этих компонентов, особенно у ослабленных пациентов. Период подготовки к очищению кишечника не должен превышать 24 часа, более долгий период увеличивает риск нарушения водно-электролитного баланса. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. **Рег. номер:** ЛП-002537. **Производитель:** Ферринг ГмбХ, Витланд 11, 24109 Киль, Германия. С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу: 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4. Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342.

Полная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПИКОПРЕП®

ПЭГ – Полиэтиленгликоль

РИМ 80

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пикопреп®. 2. Hamilton D. et al. Sodium picosulfate compared with polyethylene glycol solution for large bowel lavage: a prospective randomised trial. Br J Clin Pract. 1996;50(2):73-75. 3. Regev A. et al. Comparison of two bowel preparations for colonoscopy: sodium picosulfate with magnesium citrate versus sulphate-free polyethylene glycol lavage solution. Am J Gastroenterol 1998;93(9):1478-1482. 4. Gruchy S. et al. Bowel preparation efficacy and patient satisfaction: experience at a Canadian academic centre. Can J Gastroenterology. 2010;24:(Supp SA) A63. 5. Parente F. et al. Digest Liver Dis. 2009;41:87-95.

реклама



НоваМедика



15. Halphen M., Heresbach D., Gruss H.J., Belsey J. Validation of the Harefield Cleansing Scale: a tool for the evaluation of bowel cleansing quality in both research and clinical practice // *Gastrointest. Endosc.* 2013. Vol. 78. № 1. P. 121–131.
16. Gerard D.P., Foster D.B., Raiser M.W. et al. Validation of a New Bowel Preparation Scale for Measuring Colon Cleansing for Colonoscopy: The Chicago Bowel Preparation Scale // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2013. Vol. 4. № 12. e43.
17. Инструкция по лекарственному применению Пикопреп® (ИП 002537- 16.07.2014).
18. Grace R.H. The role of Picolax before whole gut irrigation in the preparation of the colon for large bowel surgery // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1988. Vol. 70. № 5. P. 322–323.
19. [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/Accessed July 2016](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/Accessed July 2016).
20. [www.ferring.com/en/media/press-releases/2012/prepopik\\_17jul12/Accessed 2016](http://www.ferring.com/en/media/press-releases/2012/prepopik_17jul12/Accessed 2016).
21. Flemming J.A., Vanner S.J., Hookey L.C. Split-dose picosulfate, magnesium oxide, and citric acid solution markedly enhances colon cleansing before colonoscopy: a randomized, controlled trial // *Gastrointest. Endosc.* 2012. Vol. 75. № 3. P. 537–544.
22. Hookey L.C., Vanner S.J. Pico-salax plus two-day bisacodyl is superior to pico-salax alone or oral sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 3. P. 703–709.
23. Hoy S.M., Scott L.J., Wagstaff A.J. Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser // *Drugs.* 2009. Vol. 69. № 1. P. 123–136.
24. Love J., Bernard E.J., Cockeram A. et al. A multicentre, observational study of sodium picosulfate and magnesium citrate as a precolonoscopy bowel preparation // *Can. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 23. № 10. P. 706–710.
25. Parente F., Marino B., Crosta C. Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colo-rectal cancer: a practical approach // *Dig. Liver Dis.* 2009. Vol. 41. № 2. P. 87–95.
26. Schiller L.R. Review article: the therapy of constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 749–763.
27. Tack J., Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. № 5. P. 502–508.
28. Avila J.G. Pharmacologic treatment of constipation in cancer patients // *Cancer Control.* 2004. Vol. 11. Suppl. 3. P. 10–18.
29. Macleod A.J., Duncan K.A., Pearson R.H., Bleakney R.R. A comparison of Fleet Phospho-soda with Picolax in the preparation of the colon for double contrast barium enema // *Clin. Radiol.* 1998. Vol. 53. № 8. P. 612–614.
30. Schmidt L.M., Williams P., King D., Perera D. Picoprep-3 is a superior colonoscopy preparation to Fleet: a randomized, controlled trial comparing the two bowel preparations // *Dis. Colon Rectum.* 2004. Vol. 47. № 2. P. 238–242.
31. Rex D.K., Katz P.O., Bertiger G. et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study // *Gastrointest. Endosc.* 2013.
32. Hassan C., Bretthauer M., Kaminski M.F. et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline // *Endoscopy.* 2013. Vol. 45. № 2. P. 142–1450.
33. Tan J.J., Tjandra J.J. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis // *Colorectal Dis.* 2006. Vol. 8. № 4. P. 247–258.
34. Hsu C.W., Imperiale T.F. Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation // *Gastrointest. Endosc.* 1998. Vol. 48. № 3. P. 276–282.
35. Juluri R., Eckert G., Imperiale T.F. Meta-analysis: randomized controlled trials of 4-L polyethylene glycol and sodium phosphate solution as bowel preparation for colonoscopy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32. № 2. P. 171–181.
36. Markowitz G.S., Stokes M.B., Radhakrishnan J., D'Agati V.D. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 11. P. 3389–3396.
37. Brunelli S.M. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 448–456.

### High-Quality Bowel Preparation Guarantees Highly Informative Results of Colonoscopy

P.L. Shcherbakov<sup>1</sup>, M.V. Knyazev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup> Treatment and Rehabilitation Center Ministry of Economic Development and Trade of the Russian Federation, Affiliate № 2

Contact person: Petr Leonidovich Shcherbakov, [petersh@rcpcm.org](mailto:petersh@rcpcm.org)

*Efficacy of colonoscopy and detection of bowel pathologies mainly depend on quality of performed purgation. Today, gastroenterologists and endoscopyists have a number of efficacious oral drugs in arsenal allowing achieving a high-quality bowel preparation and sustaining good attitude of patients to preparation and performing of colonoscopy. The goal of the current study was to assess quality of colon preparation by using Pikoprep® and its tolerability in patients undergoing endoscopic examination.*

**Key words:** large intestine, colonoscopy, laxatives, Pikoprep



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

# XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

**Москва**  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**

 ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# Современные подходы к регидратационной терапии инфекционной диареи у детей

М.К. Бехтерева, И.В. Раздьяконова, С.Г. Семенова

Адрес для переписки: Мария Константиновна Бехтерева, mkbechtereva@mail.ru

*В статье рассматривается проблема синдрома дегидратации, развивающегося при острых инфекционных диареях у детей. Приведены подходы к коррекции обезвоживания с помощью пероральной регидратации. Продемонстрирована эффективность гипоосмолярных растворов.*

**Ключевые слова:** инфекционные диареи, дети, острые кишечные инфекции, синдром дегидратации, регидратация, лечение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) по-прежнему занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости у детей. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционной диареи у детей младше трех лет [1, 2]. При инфекционной диарее тяжесть состояния больного определяется наличием и выраженностью ряда патологических симптомов. Речь, в частности, идет об общеинфекционном синдроме (лихорадке, интоксикации, вялости), синдроме дегидратации (токсикозе с эксикозом), синдроме метаболического ацидоза, синдроме местных изменений (диарее, рвоте, метеоризме, парезе кишечника). Причиной частой дегидратации (эксикоза) у детей принято считать анатомо-физиологические особенности, обуславливающие

быстрый срыв адаптационных механизмов и развитие декомпенсации функций органов и систем в условиях инфекционной патологии, сопровождаемых потерей воды и электролитов. Синдром дегидратации у детей, пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами острых вирусных гастроэнтеритов связан со значительными некомпенсированными потерями жидкости с рвотой и патологическим стулом. Как следствие – ухудшение центральной и периферической гемодинамики, развитие патологических изменений всех видов обмена веществ, накопление в клетках и межклеточном пространстве токсических метаболитов и их вторичное воздействие на органы и ткани. Доказано, что основной причиной развития синдрома дегидратации является ротавирусный гастроэнтерит [3–5].

Алгоритм терапии ОКИ у детей предполагает воздействие прежде всего на макроорганизм, направленное на коррекцию водно-электролитных расстройств и элиминацию возбудителя. Основопологающей считается патогенетическая терапия: регидратация, диетотерапия, энтеросорбция и использование пробиотиков [6]. При водянистой диарее эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2006) признают абсолютно доказанной эффективность только двух терапевтических мероприятий – регидратации и адекватного питания [1, 6]. Бытует мнение, что для любого специалиста, а не только педиатра лечение ОКИ не представляет сложностей. Как показал наш опыт (преподавательский и экспертный), к сожалению, именно при проведении регидратационной терапии допускают самое большое количество ошибок. Даже при парентеральном введении жидкости для купирования дегидратации в большинстве историй болезни расчет необходимой жидкости либо отсутствует, либо выполнен некорректно. При пероральной регидратации расчет не проводится совсем. Однако больше всего впечатляет тот факт, что даже при наличии солидного стажа прак-



тической работы врачи разных специальностей не понимают, зачем регидратирующую соль растворять в строго определенном объеме жидкости, почему нельзя смешивать глюкозо-солевые и бесолевые растворы. Не секрет, что нередко случаи необоснованной инфузионной терапии, поскольку законные представители ребенка или медицинский персонал не хотят затруднять себя проведением пероральной регидратации или не имеют для этого эффективных средств.

Прежде чем приступить к коррекции дефицита жидкости при ОКИ, необходимо определить степень дефицита жидкости и объем патологических потерь. Мы попытались проанализировать различные подходы к оценке степени синдрома дегидратации: традиционный подход российских педиатров-инфекционистов и анестезиологов-реаниматологов и широко вошедшие в повседневную практику критерии ВОЗ и ESPGHAN/ESPID (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов / European Society for Paediatric Infectious Diseases – Европейская ассоциация детских инфекционистов) (2008, 2014). Тяжесть синдрома дегидратации оценивается в первую очередь по проценту потери массы тела (табл. 1). Используя критерии ВОЗ, оценивая степень дегидратации, можно сразу определить дефицит жидкости (табл. 2).

Универсальных лабораторных тестов, способных оценить тяжесть дегидратации, не существует. Целью определения тяжести дегидратации является объем дефицита (в мл) для последующего восполнения. Оценка тяжести дегидратации по клиническим данным, естественно, субъективна. Для этих целей ESPGHAN рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации CDS (Clinical Dehydration Scale): 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация,

Таблица 1. Степень тяжести дегидратации в процентах от массы тела ребенка до заболевания

Источник	Степень, %		
	легкая	средняя	тяжелая
[1]	5	10	15
[6]	4–5	6–9	≥ 10

Таблица 2. Оценка дефицита жидкости у ребенка по ВОЗ

Степень дегидратации	Дефицит жидкости, % по отношению к массе тела	Дефицит жидкости, мл/кг массы тела
Нет признаков обезвоживания	< 5	< 50
Некоторая степень обезвоживания	5–10	50–100
Обезвоживание в тяжелой форме	> 10	> 100

Таблица 3. Шкала дегидратации CDS

Признак	Баллы		
	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Вялость, сонливость
Глазные яблоки	Тургор нормальный	Слегка запавшие	Запавшие
Слизистые оболочки	Влажные	Липкие, суховатые	Сухие
Слезы	Слезотделение в норме	Слезотделение снижено	Слезы отсутствуют

Таблица 4. Клиническая оценка дегидратации

Предмет исследования	Метод
Дефицит объема	Анамнез заболевания, объективный осмотр ребенка
Нарушение осмолярности	Концентрация натрия в плазме, осмолярность плазмы
Нарушение кислотно-основного состояния	pH, pCO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> капиллярной крови
Уровень калия	Калий плазмы
Функция почек	Мочевина и креатинин плазмы, удельный вес мочи (или осмолярность мочи), pH мочи, микроскопия осадка мочи

5–8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени (табл. 3) [7].

Перед началом лечения ребенка с инфекционной диареей необходимо тщательно собрать и проанализировать анамнез заболевания, оценить тяжесть состояния. Особое внимание обращают на частоту, консистенцию, ориентировочный объем фекалий, наличие и кратность рвоты, возможность приема жидкости (объем и состав), частоту и темп диуреза, наличие или отсутствие лихорадки. Обязательно определяют массу тела до начала лечения. В ходе терапии ведут строгий учет объема полученной и выделенной жид-

кости (взвешивание подгузников и памперсов, измерение объема рвотных масс, установка урологического катетера и т.д.).

Комплексный подход к диагностике синдрома дегидратации В.В. Курека и А.Е. Кулагина (2012) (табл. 4) легко выполним, позволяет избежать ошибок при оценке степени дегидратации, а также провести регидратационную терапию без угрозы развития осложнений [8].

Синдром дегидратации возникает при потере воды и электролитов, причем количественная потеря может быть разной. В зависимости от этого дегидратацию подразделяют на гипертоническую, гипотоническую и изотоническую.



**Таблица 5. Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при эксикозах у детей**

Масса тела, кг	Количество раствора, мл			
	эксикоз первой степени		эксикоз второй степени	
	за один час	за шесть часов	за один час	за шесть часов
5	42	250	66	400
10	83	500	133	800
15	125	750	200	1200
20	167	1000	266	1600
25	208	1250	333	2000

**Таблица 6. Пероральная регидратация – план В**

Возраст	До 4 месяцев	4–12 месяцев	12–24 месяца	2–5 лет
Масса тела, кг	< 6	От 6 до 10	От 10 до 12	12–19
Объем регидратационного раствора, мл	200–400	400–700	700–900	900–1400

**Таблица 7. Пероральная регидратация – план С**

Возраст	Объем жидкости за временной отрезок	
	30 мл/кг	70 мл/кг
Младше 12 месяцев	За 1 час	За 5 часов
Старше 12 месяцев	За 0,5 часа	За 2,5 часа

Повышение уровней белка крови, гемоглобина, гематокрита и эритроцитов характерно для всех видов, но при изотонической дегидратации эти показатели иногда могут быть в норме.

Гипертоническая (вододефицитная, внутриклеточная) дегидратация возникает на фоне потери преимущественно воды, которая вследствие повышения концентрации натрия в плазме перемещается в кровеносное русло. Потери происходят в основном с диареей. В результате возникает внутриклеточное обезвоживание, которое клинически проявляется неутолимой жаждой, афонией, «плачем без слез». Кожа сухая, теплая, большой родничок не западает вследствие увеличения объема ликвора. Лабораторные данные: высокий уровень натрия плазмы  $\geq 150$  ммоль/л, сниженный объем эритроцитов и высокое содержание в них гемоглобина. Осмолярность плазмы и мочи повышена. Потери натрия – 3–7 ммоль/кг.

Гипотоническая (соледефицитная, внеклеточная) дегидратация возникает при значительной потере электролитов (натрия, калия), на-

блюдается в случае преобладания рвоты над диареей. Потеря солей приводит к снижению осмолярности плазмы и перемещению жидкости из сосудистого русла в клетки (внутриклеточный отек). Жажда умеренная. Внешние признаки дегидратации выражены слабо: кожа холодная, бледная, влажная, слизистые не столь сухие, большой родничок западает. Характерно снижение уровня натрия плазмы  $< 135$  ммоль/л, увеличение объема эритроцитов и уменьшение в них концентрации гемоглобина. Осмолярность плазмы и мочи понижена. Потери натрия – 8–10 ммоль/кг. Изотоническая (нормотоническая) дегидратация считается наиболее распространенной и сопровождается одновременной потерей жидкости и солей. Как правило, содержание натрия плазмы нормальное, хотя уровень его потерь колеблется от 11 до 13 ммоль/кг. Средний объем эритроцитов и концентрация гемоглобина, осмолярность плазмы и мочи – в пределах нормы. Обычно при ОКИ не наблюдается изолированной вне- или внутри-

клеточной дегидратации. Отмечается тотальное обезвоживание, в большей степени из внеклеточного сектора.

Как показывает клинический опыт, в большинстве случаев синдрома эксикоза имеют место пропорциональные потери воды и электролитов. В результате в 80% случаев развивается изотоническая дегидратация, в 15% – гиперосмолярная, в 5% – гипоосмолярная.

Основной принцип пероральной регидратации – дробное и постепенное введение жидкости. На наш взгляд, наиболее удобен расчет возмещаемой жидкости при пероральной регидратации, принятый российским медицинским сообществом [9–11]. Пероральная регидратация проводится в два этапа:

✓ этап I – в первые шесть часов после поступления больного ликвидируют водно-солевой дефицит, возникший до начала лечения. При синдроме дегидратации первой степени количество жидкости для первичной регидратации на этом этапе составляет 40–50 мл/кг массы тела за первые шесть часов, при синдроме дегидратации второй степени – 80–90 мл/кг массы тела за первые шесть часов;

✓ этап II – весь последующий период проводят поддерживающую терапию с учетом суточной потребности ребенка в жидкости и солях, а также их потерь. Поддерживающая терапия зависит от продолжающихся потерь жидкости и солей с рвотой и испражнениями. За каждый последующий шестичасовой отрезок времени ребенок должен выпить столько раствора, сколько потерял жидкости с испражнениями и рвотными массами за предыдущие шесть часов. Этот этап регидратации продолжается до прекращения диареи. Ориентировочный объем раствора для поддерживающей регидратации – от 80 до 100 мл/кг массы тела в сутки (при массе не более 25 кг).

Расчет необходимого количества жидкости для пероральной регидратации при эксикозах у детей приведен в табл. 5.



Можно воспользоваться расчетом объема жидкости, рекомендуемым ВОЗ для стран с развивающейся экономикой. В отсутствие значимой дегидратации реализуется план А: дети младше 24 месяцев – 50–100 мл после каждого эпизода диареи, дети старше 24 месяцев – 100–200 мл. При умеренной дегидратации реализуется план В, при тяжелой – план С. Последний в странах с хорошим уровнем медицинской помощи не применяется, поскольку при серьезной дегидратации (второй-третьей степени) должна проводиться инфузионная терапия (табл. 6 и 7).

Обратите внимание: эффективность пероральной регидратации оценивается по уменьшению объема потерь жидкости, купированию клинических признаков обезвоживания, нормализации диуреза, улучшению общего состояния ребенка. Противопоказаниями для проведения пероральной регидратации являются инфекционно-токсический шок (септический), гиповолемический шок, дегидратация второй-третьей степени, протекающая с нестабильной гемодинамикой, неукротимая рвота, потеря жидкости с рвотой и диареей, превышающая 1,5 л/ч (у взрослых), олигоанурия как проявление острой почечной недостаточности, сахарный диабет, нарушения всасывания глюкозы. ВОЗ рекомендует пероральную регидратацию с использованием глюкозо-солевых растворов при ОКИ, сопровождающихся водянистой диареей (холера, энтеротоксигенные эшерихиозы), а также при диареях иной этиологии, характеризующихся развитием энтерита, гастроэнтерита и гастроэнтероколита. При использовании глюкозо-солевых растворов происходит замещение утрачиваемых солей. Глюкоза не только позволяет восполнить энергетические потери макроорганизма, но и способствует транспорту натрия и калия через слизистую оболочку тонкой кишки, что приводит к более быстрому восстановлению водно-солевого гомеостаза.

Регидратационная терапия, история становления которой началась в 1960-х гг., широко внедрена в повседневную практику. До начала 1990-х гг. использовались растворы с нормальной осмолярностью (290–315 мОсм/л), с конца 1990-х гг. – со сниженной (220–260 мОсм/л) [12]. Согласно результатам многочисленных исследований, осмолярность улучшенных регидратационных растворов не должна превышать 245 мОсм/л (рекомендовано ВОЗ в 2004 г.). К растворам предъявляются следующие требования: соотношение «натрий/глюкоза» – 60/90 ммоль/л, осмолярность – 200–240 мОсм/л, энергетическая ценность – до 100 ккал. Только при использовании растворов с пониженной осмолярностью улучшается всасывание в кишечнике воды и электролитов, сокращаются объем и длительность диареи, реже возникает потребность в проведении инфузионной терапии. Причем эти наблюдения относятся и к холере [13].

В нашей стране уже более десяти лет используются растворы со сниженной осмолярностью (ОРС-200, Хумана Электролит) [14]. В работах Л.Н. Мазанковой показано, что на фоне применения раствора со сниженной осмолярностью сокращаются длительность и выраженность диареи, рвоты и лихорадки [14, 15].

На отечественном фармацевтическом рынке представлен уникальный регидратирующий раствор Регидрон Био (ООО «Орион Фарма»), в состав которого кроме солей входят мальтодекстрин, диоксид кремния и *Lactobacillus rhamnosus* GG –  $1 \times 10^9$  КОЕ. Диоксид кремния оказывает сорбирующее, регенерирующее действие в просвете кишечника, то есть обеспечивает дополнительный детоксицирующий эффект. Мальтодекстрин обеспечивает более низкую осмолярность раствора и обладает бифидогенным действием. Добавление в регидратирующий раствор *Lactobacillus rhamnosus* GG гарантирует получение высокоэффективного и безопасного пробиотического штамма, рекомендованного (с высоким уровнем

доказательности) ESPGHAN для лечения инфекционных диарей у детей [7]. Как известно, штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG устойчив к воздействию кислой среды желудка, обладает высокой адгезивной способностью к эпителиальным клеткам, выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно патогенных микроорганизмов, влияет на продукцию противовоспалительных цитокинов и характеризуется высоким профилем безопасности [16, 17].

Результаты исследований, проведенных В.Ф. Учайкиным, подтвердили высокую эффективность Регидрона Био при инфекционных диареях, как водянистых, так и осмотических. Использование Регидрона Био приводит к более быстрому купированию симптомов дегидратации, интоксикации, абдоминальных болей, явлений метеоризма и нормализации характера стула [18]. Кроме того, *Lactobacillus rhamnosus* GG способствует нормализации количества в кишечнике лактобактерий и энтерококков, но не влияет на уровень анаэробов и кишечной палочки (табл. 8).

Наш собственный опыт использования Регидрона Био у 40 детей с вирусным гастроэнтеритом показал более быстрое купирование диареи, а самое главное – высокую приверженность терапии. 90% пациентов, получавших Регидрон Био, использовали весь назначенный на сутки раствор.

**Таблица 8. Сравнительный состав Регидрона Био и раствора для пероральной регидратации согласно критериям ESPGHAN**

Состав Регидрона Био	Состав для пероральной регидратации (критерии ESPGHAN)
Натрий – 60 ммоль/л	Натрий – 60 ммоль/л
Хлорид – 50 ммоль/л	Хлорид – 65 ммоль/л
Глюкоза – 85 ммоль/л	Глюкоза – 75 ммоль/л
Калий – 20 ммоль/л	Калий – 20 ммоль/л
Цитрат – 10 ммоль/л	Цитрат – 10 ммоль/л
Всего осмолярность – 225 мОсм/л	Всего осмолярность – 225–245 мОсм/л
Лиофилизированные бактерии <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG – $1 \times 10^9$ КОЕ	



Среди пациентов (30 человек), получавших раствор с нормальной осмолярностью, только 40% могли выпить весь рассчитанный объем глюкозо-солевого раствора. К преимуществам Регидрона Био относятся хорошие органолептические свойства.

Таким образом, пероральная регидратация является основным методом лечения инфекционной диареи у детей. Важно правильно оценивать степень дегидратации и использовать регидратирующие растворы со сниженной осмолярностью.

При лечении гастроэнтеритов у детей энтеральная регидратация эффективна в большинстве случаев. Эффективность такой терапии по некоторым показателям превосходит парентеральную регидратационную терапию [19, 20].

### Литература

1. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012.
2. Alam S., Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children // Indian Pediatr. 2009. Vol. 46. № 6. P. 491–496.
3. American Academy of Pediatrics // L.K. Pickering, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
4. Hachette T.F., Farina D. Infectious diarrhea: when to test and when to treat // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 3. P. 339–344.
5. Молочный В.П. Педиатрия. Неотложные состояния у детей (справочник). Ростов-на-Дону: Феникс, 2006.
6. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008. Vol. 46. Suppl. 2. P. S81–122.
7. Guarino A., Ashkenazi Sh., Gendrel D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // JPGN. 2014. Vol. 59. № 1. P. 132–152.
8. Курек В.В., Кулагина А.Е. Руководство по неотложным состояниям у детей. М.: Медицинская литература, 2012.
9. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Суяня Н.Г., Шапошникова Л.И. Ротавирусная инфекция у детей: особенности течения и терапии. Методические рекомендации для врачей. М., 2012.
10. Жидков Ю.Б., Колотилев Л.В. Инфузионно-трансфузионная терапия при инфекционных болезнях у детей и взрослых. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
11. Учайкин В.Ф., Новокионов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. М., 2003.
12. Bhattacharya S.K. History of development of oral rehydration therapy // Indian J. Public Health. 1994. Vol. 38. № 2. P. 39–43.
13. Alam S., Afzal K., Maheshwari M., Shukla I. Controlled trial of hypo-osmolar versus World Health Organization oral rehydration solution // Indian Pediatr. 2000. Vol. 37. № 9. P. 952–960.
14. Мазанкова Л.Н., Мухина Ю.Г., Шеянов Г.Г. и др. Клинико-патогенетические аспекты применения раствора для оральной регидратации (ORS-200) при острых кишечных инфекциях у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4. № 1. С. 20–24.
15. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова Л.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста // Лечение и профилактика. 2013. № 4. С. 54–57.
16. Gaón D., García H., Winter L. et al. Effect of Lactobacillus strains and Saccharomyces boulardii on persistent diarrhea in children // Medicina (B Aires). 2003. Vol. 63. № 4. P. 293–298.
17. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z. et al. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. № 3. P. 361–365.
18. Учайкин В.Ф., Новокионов А.А. Клиническая эффективность применения гипосмолярного перорального раствора с Lactobacillus GG для регидратации при кишечных инфекциях у детей // Детские инфекции. 2015. Т. 14. № 1. С. 20–26.
19. Fonseca B.K., Holdgate A., Craig J.C. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004. Vol. 158. № 5. P. 483–490.
20. Bellemare S., Hartling L., Wiebe N. et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMC Med. 2004. Vol. 2. № 11.

### Modern Approaches to Rehydration Therapy of Infectious Diarrhea in Children

M.K. Bekhtereva, I.V. Razdyakonova, S.G. Semenova

Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Mariya Konstantinovna Bekhtereva, mkbehtereva@mail.ru

*In the publication the problem of the syndrome of a dehydration developing at children at infectious diarrheas is consecrated, approaches to correction of a dehydration by means of an oral regidratation are given, effectiveness of use the gipoosmolyar of solutions for a regidratation is shown.*

**Key words:** infectious diarrhea, children, intestinal infections, dehydration syndrome, regidratation, treatment

# РЕГИДРОН БИО

## БОЛЬШЕ ЧЕМ РЕГИДРАТАЦИЯ



ГИПООСМОЛЯРНЫЙ ГЛЮКОЗО-СОЛЕВОЙ РАСТВОР



ЛАКТОБАКТЕРИИ LGG

Рекомендован Союзом педиатров России для применения у детей с ротавирусным гастроэнтеритом<sup>1</sup>  
Создан в соответствии с новыми международными стандартами и рекомендациями<sup>2</sup>

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А.. Ротавирусная инфекция. Методические рекомендации. М., ПедиатрЪ 2015; с. 20-25

2. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN. 2014; 59: 132–152.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.



# Использование ингибиторов протонной помпы у детей

П.Л. Щербаков<sup>1</sup>, М.Ю. Щербакова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Петр Леонидович Щербаков, [petersh@rcpcm.org](mailto:petersh@rcpcm.org)

*Ингибиторы протонной помпы (ИПП), или блокаторы  $H^+/K^+$ -АТФазы, относятся к антисекреторным лекарственным препаратам и применяются при кислотозависимых заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода. Результатами ряда исследований подтверждена эффективность ИПП омепразола (Омеза) у детей в возрасте старше четырех лет, страдающих язвой двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*.*

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, новорожденные, кислотозависимые состояния, омепразол

Последние три года в клинической практике значительно возросла частота назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) не только взрослым, но и детям. Как показал анализ баз данных министерств здравоохранения стран из четырех географических зон (12,9 млн взрослых и 1 млн 300 тыс. детей в возрасте до 12 месяцев), количество выписанных в 2004 г. рецептов на приобретение ИПП увеличилось в 7,5 раза по сравнению с 1999 г. [1]. Популярность ИПП обусловлена тем, что эти препараты ингибируют последнюю стадию

секреции соляной кислоты внутри париетальной клетки независимо от стимула и в большинстве случаев для эффективного подавления кислотообразования могут использоваться всего один раз в сутки.

Фармакодинамика и фармакокинетика ИПП связаны с физиологией и структурой фермента, отвечающего за секрецию соляной кислоты в париетальных клетках, –  $H^+/K^+$ -аденозинтрифосфатазы ( $H^+/K^+$ -АТФаза).  $H^+/K^+$ -АТФаза транспортирует ион водорода из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мем-

брану в обмен на ион калия, который она переносит внутрь клетки [2]. В спокойном состоянии  $H^+/K^+$ -АТФаза, находящаяся в цитоплазме клеток, неактивна [3]. Активация секреции кислоты в желудке происходит под воздействием различных лигандов – ацетилхолина, гистамина или гастрин [3–5]. Секреция кислоты желудочного сока требует конформационных изменений в  $H^+/K^+$ -АТФазе для обмена  $H^+$  на  $K^+$ . После того как лиганды связываются с париетальной клеткой и активируют внутриклеточные вторичные мессенджеры,  $H^+/K^+$ -АТФаза связывает аденозин магния 5'-трифосфат (MgATP), который обеспечивает энергией процесс раскрытия секреторных канальцев в мембране париетальных клеток на верхушках микроворсинок [2, 6–8]. АТФаза связывается с молекулами гидроксония ( $H_3O^+$ ) внутри самой клетки, в то время как  $K^+$  – в ее просвете. После связывания  $K^+$  MgATP вращает фермент таким образом, что  $K^+$  оказываются внутри клетки, а  $H_3O^+$  – в просвете. Чтобы сбалансировать секрецию  $H^+$  из



париетальной клетки в просвет кишечника, из базолатеральной части клетки выделяется  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФаза должна быть активирована в области микроворсинок. ИПП связывают ее и вызывают инактивацию либо блокируют  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазу [5–7, 9, 10]. АТФаза содержит 28 молекул цистеина (CYS) (цитозоли), десять из которых доступны для связывания активированными ИПП [5, 11]. Цитозоли расположены в пределах участков транспортирующих протонов внутри клетки (CYS321, 813 и 822) или со стороны просвета (CYS892) [5, 12]. Активные молекулы ИПП связываются с молекулами цистеинов (цитозолями) АТФазы с образованием дисульфидных связей, вызывая их блокировку. ИПП связываются с несколькими цитозолями протонного насоса. Скорость блокирования образования кислоты зависит от количества заблокированных цитозолей в протонных помпах париетальной клетки [3, 5]. Все ИПП связываются с поверхностно-расположенной цитозолью CYS813. Правда, она доступна не только ИПП, но и их антагонистам – восстановителям, таким как глутатион и дитиотреитол, которые могут высвободить ИПП и реактивировать протонную помпу [12]. CYS822 расположена глубоко в шестом трансмембранном сегменте АТФазы и способна реагировать с теми ИПП, которые активируются медленнее, например пантопразолом и тенатопразолом. CYS822 относительно недоступна для восстановителей. Дисульфидные связи, создаваемые ИПП, постоянно инактивируют протонный насос [12]. Важную роль в активации и метаболизме различных лекарственных препаратов играют цитохромы CYP3A4 и CYP3A5 [13–16]. Изменчивость в конститутивной экспрессии ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП, определяет фармакогеномику и может влиять на стереоспецифичность их мета-

болизма, что было продемонстрировано на примере омепразола [17] и лансопразола [18]. Кроме того, из-за преобладания CYP3A и CYP2C19 в печени может значительно удлиняться время активации препарата в случае печеночной недостаточности. Как следствие, повышается системное воздействие (увеличение площади под фармакокинетической кривой) [19]. При выборе ИПП для лечения детей с кислотозависимыми состояниями в первую очередь обращают внимание на различия в биотрансформации ИПП, связанные с полиморфизмом химической формулы и способностью метаболизировать ферменты онтогенеза и сопутствующих патологий. Подробный обзор фармакокинетики ИПП у подростков и детей старшего возраста был опубликован до 2005 г. [3]. Анализ результатов более поздних исследований позволил обобщить данные о фармакокинетике ИПП, полученные на основании клинических исследований с участием новорожденных [20–22], детей младшего возраста (до двух лет) [23–26] и детей в возрасте от года до 16 лет [26–34]. Как показали результаты, фармакокинетика доступных ИПП не зависит от дозы или концентрации. Как уже отмечалось, любые различия в фармакокинетике ИПП – следствие онтогенетического воздействия на активность ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП [35]. Полученные данные свидетельствуют о низкой активности ферментов организма ребенка, в частности CYP2C19, в первые месяцы жизни [36]. Кроме того, подтверждены ранее обобщенные результаты эффективности омепразола и лансопразола у новорожденных [3]. В ходе исследований имела место тенденция к увеличению клиренса ряда ИПП (омепразола и лансопразола) с уменьшением возраста (в первые месяцы жизни) и отсутствием корреляции между возрастом и фармако-

кинетическими параметрами ИПП у детей более старшего возраста [3].

Особенности онтогенеза и активности цитохрома CYP2C19 необходимо учитывать, основываясь на метаболической активности ферментов, для выбора вида и дозы ИПП у новорожденных и младенцев в возрасте до двух месяцев.

До недавнего времени считалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, соляная кислота не вырабатывается или вырабатывается в незначительном количестве. Дело в том, что материнское молоко в силу химических свойств самостоятельно створаживается под воздействием амилазы и других ферментов. Между тем, как показали результаты исследований, желудочные железы недоношенных, рожденных на 24-й неделе гестации, способны вырабатывать достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне  $\text{pH} < 4$ . Однако относительный объем секретлируемой кислоты достигает уровня взрослых только через пять-шесть месяцев после рождения [37].

На первый взгляд может показаться, что для небольшого количества париетальных клеток требуется меньшая доза ИПП для ингибирования продукции соляной кислоты. Однако это не так. При сравнении доз ИПП в отношении ингибирования секреции кислоты (мэкв/ч) оказалось, что назначаемые младенцам дозы в 7–9 раз превышают дозы, которые обычно применяются у взрослых. Это лишний раз подтверждает, что фармакодинамика различных ИПП, используемых при лечении новорожденных и детей первых месяцев жизни, требует дальнейшего изучения.

Из-за существовавших ранее ограничений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов у новорожденных (доношенных и не-

гастроэнтерология



Омес (омепразол) применяется при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей в возрасте старше четырех лет, а также при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте старше двух лет

доношенных) фармакодинамика ИПП, предназначенных для таких пациентов, подробно не изучалась. Последние исследования ИПП были инициированы благодаря появлению Акта о лучших лекарственных препаратах для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act), который при наличии завершённых клинических исследований предусматривает расширение использования препаратов, рекомендованных FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) [38–41].

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании T.I. Omeprazole оценивали эффективность омепразола 0,7 мг/кг один раз в сутки в течение десяти дней у новорожденных (родоразрешение на 34–40-й неделе) [42]. По результатам исследования, уровень pH пищевода и желудка имел тенденцию к увеличению уже после первой недели лечения. Продолжительность периода с уровнем pH желудка менее 4 была обратно пропорциональна концентрации омепразола в плазме, измеренной через два часа после введения дозы. В то же время пищеводные рефлюксы зарегистрированы в четырех случаях.

Многие клинические исследования эффективности ИПП у детей начали проводить только в ответ на письменные запросы FDA [43–45]. Некоторые исследования были подвергнуты критике из-за риска развития гипергастринемии. В частности, речь идет об

исследованиях с участием детей, в ходе которых «обкатывали» период лечения с его последующим прекращением. Прекращение приема ИПП могло спровоцировать сильное раздражение желудка и активацию секреции желудочного сока. Кроме того, вопрос об эффективности ИПП у новорожденных остается спорным прежде всего из-за неопределенности в оценке рефлюкса и связанных с ним нарушений, таких как эзофагит, ларингит, аспирации. При подозрении на эзофагит у новорожденных эндоскопия с биопсией обычно не выполняется. Поэтому эффективность ИПП оценивается по динамике клинических проявлений.

Первоначально в письменных запросах FDA на изучение эффективности ИПП у новорожденных синдром обструктивного апноэ рассматривался как показатель симптоматического рефлюкса [38–41]. К сожалению, зондовые измерения pH в сочетании с апноэ показали низкую временную корреляцию между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и одышкой [46–48]. Результаты изучения скорости апноэ до и во время лечения ИПП не выявили уменьшение одышки [49]. Позднее данное исследование было исключено из требований FDA у новорожденных, что позволило претендовать на использование ИПП в детской практике [50–53]. ИПП эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Подтверждение тому – данные ряда исследований с участием детей в возрасте старше одного года.

Продолжительное ингибирование протонного насоса вызывает озабоченность среди гастроэнтерологов и регуляторов FDA. Длительное ингибирование секреции кислоты чревато изменениями в энтерохромаффинных клетках, дефицитом витамина B<sub>12</sub>, развитием гипомегалобластической эритроцитопении, гипергастринемии, гиперплазии, карциноидных образований, некротического энтероколита, остеопороза,

атрофического гастрита, а также ростом распространенности инфекций [54]. Эти проблемы изучались во взрослой популяции, но педиатрические исследования ограничены.

V. Tolia и K. Boyer [54] опубликовали результаты лечения кислотозависимых заболеваний ИПП в течение 32–47 месяцев у 133 детей в возрасте от 0,1 до 17,6 года. В большинстве случаев имел место двукратный режим приема препаратов. Согласно результатам, гиперплазия париетальных клеток отмечалась у 0–16% пациентов в течение периода наблюдения. Интересно, что при гистологическом исследовании нормальное состояние слизистой оболочки желудка регистрировалось значительно чаще, если период лечения превышал 48 месяцев или пациенты принимали более высокие дозы препаратов. Уровень гастрина при этом превышал 90 пг/мл у 73% детей, но уровень витамина B<sub>12</sub> сохранялся в норме. Наилучшие показатели у детей до одного года отмечались при использовании омепразола и эзомепразола [1].

В последнее время на первый план выходят фармакоэкономические аспекты использования лекарственных препаратов. Не секрет, что стоимость оригинальных препаратов до окончания срока действия патента высока. Не все больные в состоянии приобрести дорогой оригинальный препарат. Учитывая высокую эффективность омепразола у детей первых месяцев жизни, следует обратить внимание на препарат Омез (компания «Д-р Реддис»), выпускаемый по рецептуре оригинального производителя и обладающий несомненными преимуществами в фармакоэкономическом плане. В инструкции по медицинскому применению препарата Омез содержатся показания для его назначения в педиатрической практике. Кроме того, Омез включен в Оранжевую книгу FDA, что дополнительно подтверждает его эффективность и безопасность. ●

# НОВОЕ В ИНСТРУКЦИИ ПРЕПАРАТА ОМЕЗ® 20 мг

## ПОКАЗАНИЯ:

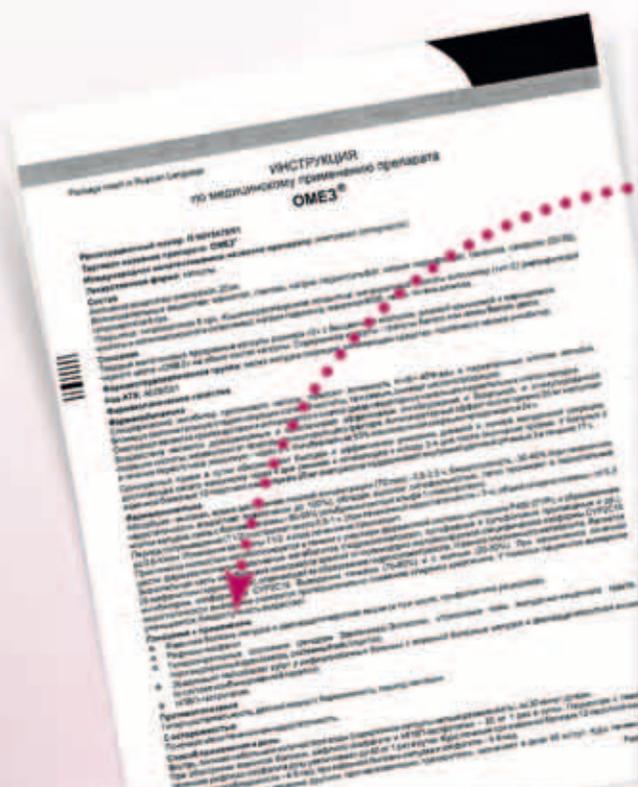
### Дети

**В возрасте старше 2 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

**В возрасте старше 4 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Омез® разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания.



Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ П N015479/01, дата перерегистрации 24.09.15

С полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг можно ознакомиться на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>



## Литература

1. *Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al.* Proton pump inhibitor utilization patterns in infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 45. № 4. P. 421–427.
2. *Heitzmann D., Warth R.* No potassium, no acid: K<sup>+</sup> channels and gastric acid secretion // *Physiology (Bethesda)*. 2007. Vol. 22. P. 335–341.
3. *Litalien C., Theoret Y., Faure C.* Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. № 5. P. 441–466.
4. *Gibbons T.E., Gold B.D.* The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review // *Paediatr. Drugs*. 2003. Vol. 5. № 1. P. 25–40.
5. *Roche V.F.* The chemically elegant proton pump inhibitors // *Am. J. Pharm. Educ.* 2006. Vol. 70. № 5. P. 101.
6. *Shin J.M., Munson K., Vagin O., Sachs G.* The gastric H<sup>+</sup>-ATPase: structure, function, and inhibition // *Pflugers Arch.* 2009. Vol. 457. № 3. P. 609–622.
7. *Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al.* The gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. Suppl. 2. P. S226–S242.
8. *Schubert M.L.* Gastric exocrine and endocrine secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 25. № 6. P. 529–536.
9. *Kaplan J.H.* Biochemistry of Na, K-ATPase // *Annu. Rev. Biochem.* 2002. Vol. 71. P. 511–535.
10. *Sachs G., Shin J.M., Besancon M. et al.* Topology and sites in the H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase // *Ann. NY Acad. Sci.* 1992. Vol. 671. P. 204–216.
11. *Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M.* Sites of reaction of the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 36. P. 22438–22446.
12. *Sachs G., Shin J.M., Howden C.W.* Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. Suppl. 2. P. 2–8.
13. *Li Y., Zhang W., Guo D. et al.* Pharmacokinetics of the new proton pump inhibitor ilaprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP3A5 and CYP2C19 genotypes // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 391. № 1–2. P. 60–67.
14. *Perera M.A.* The missing linkage: what pharmacogenetic associations are left to find in CYP3A? // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 17–28.
15. *Hagyási K., Müllner K., Hersényi L., Tulassay Z.* Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics*. 2011. Vol. 12. № 6. P. 873–888.
16. *Hosohata K., Masuda S., Katsura T. et al.* Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients // *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. № 4. P. 821–826.
17. *Abelo A., Andersson T.B., Antonsson M. et al.* Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* 2000. Vol. 28. № 8. P. 966–972.
18. *Kim K.A., Kim M.J., Park J.Y. et al.* Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* 2003. Vol. 31. № 10. P. 1227–1234.
19. *Stedman C.A., Barclay M.L.* Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 8. P. 963–978.
20. *Omari T., Lundborg P., Sandstrom M. et al.* Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 155. № 2. P. 222–228.
21. *Zhang W., Kukulka M., Witt G. et al.* Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants // *Paediatr. Drugs*. 2008. Vol. 10. № 4. P. 265–274.
22. *Ward R.M., Tammara B., Sullivan S.E. et al.* Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 66. № 6. P. 555–561.
23. *Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al.* Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001. Vol. 33. № 2. P. 144–148.
24. *Omari T., Davidson G., Bondarov P. et al.* Pharmacokinetics and acid-suppressive effects of esomeprazole in infants 1–24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 45. № 5. P. 530–537.
25. *Heyman M.B., Zhang W., Huang B. et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children 13 to 24 months old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. № 1. P. 35–40.
26. *Tammara B.K., Sullivan J.E., Adcock K.G. et al.* Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-oesophageal reflux disease // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 50. № 8. P. 541–550.
27. *Kearns G.L., Andersson T., James L.P. et al.* Omeprazole disposition in children following single-dose administration // *J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 43. № 8. P. 840–848.
28. *Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al.* Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 11. P. 3101–3106.
29. *Li J., Zhao J., Hamer-Maansson J.E. et al.* Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. № 3. P. 419–427.
30. *Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al.* Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 9. P. 1397–1402.
31. *Kearns G.L., Blumer J., Schexnayder S. et al.* Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 11. P. 1356–1365.
32. *Ward R.M., Kearns G.L., Tammara B. et al.* A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety



- study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 6. P. 876–887.
33. Zannikos P.N., Doose D.R., Leitz G.J. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole in children 1 to 11 years old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. Vol. 52. № 6. P. 691–701.
  34. James L., Walson P., Lomax K. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: an open-label, single- and multiple-dose study // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 9. P. 2082–2092.
  35. Knebel W., Tammara B., Udata C. et al. Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 3. P. 333–345.
  36. Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A. et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. Vol. 308. № 3. P. 965–974.
  37. Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003. Vol. 37. Suppl. 1. P. S12–S16.
  38. Raczkowski V. Amendment № 1 for lansoprazole pediatric Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073483.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073483.pdf).
  39. Raczkowski V. Written Request for esomeprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150948.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150948.pdf).
  40. Raczkowski V. Written request for pantoprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001.
  41. Raczkowski V. Written request for lansoprazole. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 1999 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073475.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073475.pdf).
  42. Omari T.I., Haslam R.R., Lundborg P., Davidson G.P. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. № 1. P. 41–44.
  43. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 // [frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\\_cong\\_public\\_laws&docid=f:publ085.110.pdf](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110.pdf).
  44. Best Pharmaceuticals for Children Act of 2002.
  45. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 // [www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm).
  46. Slocum C., Arko M., Di Fiore J. et al. Apnea, bradycardia and desaturation in preterm infants before and after feeding // *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29. № 3. P. 209–212.
  47. Poets C.F. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. № 2. P. e128–e132.
  48. Peter C.S., Sprodowski N., Bohnhorst B. et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship // *Pediatrics.* 2002. Vol. 109. № 1. P. 8–11.
  49. Kimball A.L., Carlton D.P. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. № 3. P. 355–360.
  50. Beitz J. Protonix Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2007 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121776.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121776.pdf).
  51. Beitz J. Protonix Amended Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2006 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121774.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121774.pdf).
  52. Beitz J. Lansoprazole Written Request-Amendment #4. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073521.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073521.pdf).
  53. Beitz J. Esomeprazole Written Request Amendment № 3. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150950.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150950.pdf).
  54. Tolia V., Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53. № 2. P. 385–393.

частота гастроэзофагеальной

### Use of Proton Pump Inhibitors in Children

P.L. Shcherbakov<sup>1</sup>, M.Yu. Shcherbakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency

<sup>2</sup> LLC Biointer

Contact person: Petr Leonidovich Shcherbakov, [petersh@rcpcm.org](mailto:petersh@rcpcm.org)

*Proton pump inhibitors (PPI), or H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors, belong to anti-secretory medicinal agents, which are used during acid-related diseases of the stomach, duodenum and esophagus. Results obtained in several studies confirmed efficacy of PPI omeprazole (Omez) in children older than four years suffering from duodenal ulcer caused by Helicobacter pylori infection.*

**Key words:** proton pump inhibitors, neonates, acid-related conditions, omeprazole



# Нарушение липидного обмена у детей с заболеваниями печени

*Компоненты липидного обмена играют существенную роль при патологических состояниях детского возраста. Выявление нарушений липидного обмена – задача непростая, требующая кропотливой работы практикующих врачей разных специальностей. На симпозиуме «Проблемы детской гепатологии», состоявшемся в рамках XXIII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, прозвучал доклад д.м.н., заведующей отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующей кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Татьяны Викторовны СТРОКОВОЙ. На конкретном примере она продемонстрировала целесообразность индивидуального подхода к ведению пациентов с заболеваниями печени в сочетании с нарушениями липидного обмена.*



## Общие положения

О нарушении липидного обмена у пациентов любого возраста можно судить по содержанию фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, свободного и эстерифицированного холестерина. Липиды находятся в плазме крови в связанной с белками форме и образуют следующие классы:

- хиломикроны;
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – бета-липопротеины;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – альфа-липопротеины.

Разделение липопротеинов на классы обусловлено различием в плотности движения при электрофорезе.

В зависимости от показателей применяются формулы для вычисления индекса атерогенности. В педиатрической практике к подобному расчету прибегают нечас-

то, поскольку корреляции между уровнем указанного индекса и атеросклеротическим поражением у детей не установлено.

Под дислипидемией понимают самостоятельные заболевания и патогенетические состояния, обусловленные количественными и качественными нарушениями состава липидов и липопротеинов в крови.

Выделяют первичные и вторичные дислипидемии. Первичные генетически детерминированы. Выявляются стабильные изменения одного или нескольких показателей липидного обмена в отсутствие каких-либо заболеваний. Вторичные дислипидемии – следствие широкого спектра заболеваний: панкреатита, гепатита, холецистита, нефрита, гипотиреоза, наследственных болезней обмена и т.д.

Дислипидемии классифицируют на врожденные и приобретенные. Врожденные наблюдаются у ребенка с первых месяцев жизни, но не имеют наследственного или

семейного характера и обусловлены неблагоприятными факторами воздействия на плод – хронической гипоксией, заболеваниями матери, в частности сахарным диабетом, нефропатией, поздним гестозом. Приобретенные дислипидемии развиваются в разные периоды жизни ребенка на фоне:

- нарушения режима питания;
- изменения химического состава рациона питания;
- гиподинамии;
- дисфункции желудочно-кишечного тракта;
- различных сопутствующих заболеваний.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от спектра в липидограмме различают пять типов гиперлипидемии. У детей чаще встречаются типы IIa и IIb. Еще совсем недавно проведение молекулярно-генетических исследований для определения типа заболевания казалось невозможным. Сегодня у многих пациентов

## XXIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

обнаружены генетические локусы, подтверждающие заболевание. Биохимическое исследование липидограммы считается основным методом определения типа дислипидемии.

При типе I гиперхиломикронемии клинические симптомы включают спленомегалию, абдоминальные колики, панкреатит. У детей раннего возраста достаточно быстро формируются атеросклеротические бляшки. Гиперхолестеринемия типа IIa предполагает наличие атеросклероза коронарных артерий и суставного синдрома. При типе IIb имеют место избыточная масса тела, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), сахарный диабет и ранние формы атеросклероза. При типе III гиперлипидемии дебют происходит в раннем возрасте, появляются ксантомы на ладонях и местах давления одежды, формируется НАЖБП. При типе IV начало заболевания, как правило, приходится на молодой и средний возраст, развиваются гепатомегалия, сахарный диабет и ожирение. При типе V формируются атеросклероз сосудов, ожирение, панкреатит.

Не меньшую роль в структуре дислипидемий играют выявляемые у части пациентов различные формы гиполипидемии.

Гипо-альфа-липопротеинемия (болезнь Танжера) характеризуется отсутствием или снижением до 1–4% в плазме крови уровня ЛПВП и общего холестерина. Клинически наблюдаются увеличение миндалин яркого желто-оранжевого цвета (патогномичный признак), спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, мышечная слабость в верхних и нижних конечностях, ослабление рефлексов, потеря чувствительности. В пунктате костного мозга обнаруживаются «пенистые» клетки.

Семейная абеталипопротеинемия (синдром Бассена – Корнцвейга) представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное нару-

шение образования Апо-В-содержащих липопротеинов. Заболевание характеризуется синдромом мальабсорбции, стеатореей, прогрессирующей дистрофией, задержкой развития, умственной отсталостью, пигментным ретинитом, наличием акантоцитоза, атаксической невропатией.

Наследственная гипо-бета-липопротеинемия отличается аутосомно-доминантным типом наследования, дефектом Апо-В, приводящим к низкому уровню бета-липопротеинов в крови. У больных этой формой гиполипидемии значительно снижается уровень холестерина ЛПНП. Клиническая симптоматика почти такая же, как в предыдущем случае, но имеет более мягкое течение. Диагноз подтверждается при обнаружении в крови низкого содержания холестерина, триглицеридов, Апо-В. Концентрации хиломикрон, ЛПОНП и ЛПНП также низкие.

У детей с хроническими заболеваниями печени нередко регистрируются нарушения липидного метаболизма.

По данным исследований, из 2393 пациентов с хроническими заболеваниями печени нарушение липидного обмена зафиксировано в 15% случаев. Причем у большинства пациентов имели место гликогеновая болезнь, преимущественно типа I, хронические вирусные и хронические криптогенные гепатиты.

Частота выявления дислипидемий составила: при хроническом вирусном гепатите – 7%, аутоиммунных заболеваниях – 23%, хроническом криптогенном гепатите – 24%, гликогеновой болезни – 65%, фруктоземии – 23%, наследственном холестазае – 80%, болезни Вильсона – 10%. Более высокие уровни холестерина отмечались при наследственном холестазае – 9,3 ммоль/л, аномалии желчных протоков – 8,8 ммоль/л, гликогеновой болезни – 7,5 ммоль/л.

При гликогеновой болезни наиболее тяжелые изменения липидного

спектра относятся к первому типу заболевания – уровень холестерина превышает 7 ммоль/л.

На сегодняшний день накоплен солидный клинический опыт ведения пациентов детского возраста с НАЖБП – свыше 700 человек. В основном это дети с избыточной массой тела и ожирением. Наибольший интерес представляют участвовавшие случаи появления локального неалкогольного гепатоза. У названной категории больных часто выявляются нарушения липидного обмена.

Определить наличие дислипидемии у детей с криптогенным гепатитом позволяет диагностический алгоритм. Докладчик привела данные собственного наблюдения за 191 ребенком с диагнозом хронического криптогенного гепатита. У 52 (27,2%) из них синдром цитоллиза сочетался с дислипидемией. В соответствии с разработанным алгоритмом по результатам исследования липидограммы установлено наличие гипохолестеринемии, гиперхолестеринемии или гипертриглицеридемии. При наличии гипохолестеринемии проводили исследование уровня Апо-А1, Апо-В, содержания витаминов А, Е и исследование акантоцитов, поскольку акантоцитоз развивается у 30% пациентов с абеталипопротеинемией. При гиперхолестеринемии изучали активность кислой липазы. При гипертриглицеридемии необходимым считалось проведение электрофореза липидов. Важный момент: пациенты с выявленной дислипидемией требуют консультации ряда специалистов: офтальмолога, невропатолога, кардиолога и др. (рис. 1). Таким образом, из 52 пациентов с синдромом дислипидемии 34 удалось поставить точный диагноз. Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) обнаружен в 38% случаев, гиперхиломикронемия – в 6%, семейная гиперхолестеринемия – в 47%, болезнь Танжера и абеталипопротеинемия – в 3%. Диагностика болезней нарушений липидного обмена основана на

гастроэнтерология



Рис. 1. Криптогенный гепатит и дислипидемия

результатах клинического и параклинического обследования, а также данных семейного анамнеза. Обратите внимание: наследственные заболевания могут протекать по аналогии с ненаследственными. Нередко наследственное заболевание у детей сопутствует основному, ненаследственному заболеванию, с которым родители ребенка обратились за медицинской помощью. Поэтому выявленные нарушения липидного обмена требуют обязательного дополнительного обследования с целью своевременной постановки диагноза и начала этиопатогенетической терапии для предупреждения осложнений дислипидемий. Вместе с тем следует помнить, что дислипидемия нередко приводит к выраженному хилезу сыворотки и искажению лабораторных результатов исследования.

#### Клинический случай

Мальчик 2002 года рождения от третьей нормально протекавшей беременности (старшие дети здоровы). Наследственность по заболеваниям липидного обмена не отягощена. Вес при рождении – 4900 г, рост – 56 см. Профилактические прививки проведены согласно Национальному календарю вакцинации. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Находился на грудном вскармливании

до восьми месяцев. С трехмесячного возраста имели место проявления атопического дерматита. В настоящее время у ребенка наблюдаются бронхиальная астма, круглогодичный аллергический ринит.

В возрасте четырех лет в мае 2006 г. при подготовке к аденотомии у ребенка выявлены синдром цитолита (уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы – 67 Ед/л), повышенное содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП в крови. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости выявлены гепатомегалия и диффузные изменения паренхимы печени. Исследование маркеров вирусных гепатитов дало отрицательный результат. После консультации генетика поставлен предварительный диагноз семейной гиперхолестеринемии типа IIa. В апреле 2007 г. при определении генетических полиморфизмов установлено наличие монозиготного варианта липопротеиновой липазы с повышенным уровнем триглицеридов, сниженным уровнем ЛПВП в крови, что свидетельствовало о повышенном риске развития атеросклеротических поражений сосудов. В том же году проведены генетические анализы.

В клинику ФИЦ питания и биотехнологии ребенок поступил

с диагнозом хронического криптогенного гепатита. У него определялась гепатомегалия: печень выступала из-под края реберной дуги на 4 см, что подтверждалось данными УЗИ. При неоднократном обследовании у мальчика регистрировались сниженный уровень альфа-1-антитрипсина (на 30% от нормы), повышенное содержание ферритина (646 мг/л). Периодически отмечались гипогликемия (3,3–2,8 ммоль/л), которая определялась при исследовании биохимического анализа крови и в пробе с нагрузкой глюкозой, лактат-ацидоз. У пациента проводился дифференциальный диагноз между дефицитом альфа-1-антитрипсина, болезнями накопления гликогена, гемохроматозом, наследственными нарушениями липидного обмена.

При исследовании гена альфа-1-антитрипсина была обнаружена мутация E34K (Z-аллель) в гетерозиготном состоянии, характерная для фенотипа PiMz (риск развития заболевания – 20%). При дальнейших исследованиях уровень альфа-1-антитрипсина нормализовался и при генетическом анализе в альтернативной лаборатории в гене альфа-1-антитрипсина не обнаружено мутаций (фенотип PiMM – нормальная активность альфа-1-антитрипсина). Результаты молекулярно-генетического исследования гена HFE на выявление частых мутаций, ответственных за развитие гемохроматоза (C282Y, H63D), не подтвердили их наличия.

С целью верификации диагноза, а также определения стадии заболевания в сентябре 2010 г. ребенку провели пункционную биопсию печени. Исследование биоптата печени показало умеренный фиброз портальных трактов, фиброз стенок центральных вен, наличие порто-портальных септ и зоны перигепатоцеллюлярного фиброза. В гепатоцитах округлой формы со светлой цитоплазмой определялись множественные мелкие вакуоли, что указывало на микро-

XXIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ  
«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

везикулярный стеатоз. Согласно морфологическому заключению, признаков, характерных для дефицита альфа-1-антитрипсина, болезней накопления гликогена, нет. Индекс склероза по Desmet – 2–3 балла (умеренный).

Ранее выявленные у пациента устойчивое повышение уровней трансаминаз, триглицеридов, холестерина и ЛПНП, прогрессирующая гепатомегалия с признаками фиброза, а также микровезикулярный стеатоз гепатоцитов говорили о высокой вероятности наличия болезни накопления эфиров холестерина (одна из фенотипических форм заболевания, которые в современной литературе объединены под названием ДЛКЛ).

ДЛКЛ представляет собой моногенное нарушение, при котором мутации вызывают дефицит ЛКЛ, что способствует лизосомному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов. Системное лизосомное накопление липидов приводит к прогрессирующему поражению различных органов. По данным литературы, среди детей и взрослых с ДЛКЛ клинические проявления со стороны более одной системы органов наблюдаются в 87% случаев (рис. 2 и 3).

В Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАН впервые в России было налажено измерение активности пула липаз в лейкоцитах крови для диагностики ДЛКЛ. Данный метод позволяет определять общую липазную активность в лейкоцитах периферической крови, в том числе активность ЛКЛ. Не случайно образец крови пациента был исследован именно в этой лаборатории. Показатель активности составил 43,8 нМ/мг/ч, что превышало нижнюю границу нормы (30–118 нМ/мг/ч).

Несмотря на базисную терапию и строгое соблюдение диеты, при очередных обследованиях ребенка зафиксированы признаки нарастания гепатомегалии (до +7 см из-под края реберной дуги),

синдрома цитолиза (до 180 Ед/л) и дислипидемии за счет гиперхолестеринемии (до 9,9 ммоль/л), повышения ЛПНП (до 8,14 ммоль/л). Позднее, с накоплением опыта диагностики такого редкого заболевания, как ДЛКЛ, выяснились

некоторые особенности измерения активности ЛКЛ в лейкоцитах периферической крови. При высокой активности прочих липаз крови итоговая активность может маскировать активность ЛКЛ в случае ее патологического



Рис. 2. Риск развития жизнеугрожающих мультиорганных поражений у пациентов с ДЛКЛ



Рис. 3. Патофизиология ДЛКЛ



NB

Диагноз ДЛКЛ устанавливают с использованием ферментативного анализа крови:

- периферические лейкоциты или сухие капли крови;
- высокоспецифичный тест для определения активности ЛКЛ у человека.

Прочие дополнительные обследования:

- ✓ генетическое секвенирование гена LIPA (у ряда пациентов могут иметь место мутации, которые невозможно обнаружить);
- ✓ биопсия печени (не является диагностическим инструментом при постановке диагноза ДЛКЛ; наблюдаемые проявления не уникальны для ДЛКЛ)

снижения. В такой ситуации у пациента с ДЛКЛ итоговая активность будет выше нормы (ложноотрицательный результат). Еще одна особенность метода – чувствительность к качеству образца. В ряде случаев, например при несоблюдении необходимых условий транспортировки, липазная активность в образце снижается, что может дать ложноположительный результат. Таким образом, несмотря на наличие клинических, лабораторных и морфологических данных, указывающих на высокую вероятность ДЛКЛ, данный диагноз не был исключен или подтвержден.

В 2016 г. в Лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАН был внедрен современный метод измерения специфической активности ЛКЛ в сухих пятнах крови. Такой метод характеризуется очень высокой чувствительностью, поскольку применяется специфический ингибитор ЛКЛ. Ингибитор лалистат 2 практически полностью ингибирует активность ЛКЛ, при этом не влияет на другие липазные активности в сухих пятнах крови. Это позволяет практи-

чески однозначно классифицировать здоровых людей, носителей и больных ДЛКЛ.

В январе 2016 г. ребенку было проведено определение ЛКЛ в пятне крови. В результате исследования обнаружена очень низкая специфическая активность ЛКЛ, характерная только для ДЛКЛ, – 0,02 нмоль/мг/ч (норма 0,37–2,3 нмоль/мг/ч). Диагноз ДЛКЛ был подтвержден специфическим методом измерения активности ЛКЛ. Кроме того, в ходе дополнительных исследований пациенту провели секвенирование экзонов гена LIPA, кодирующего ЛКЛ. В кодирующей части гена мутации выявлена компаунд-гетерозиготная мутация, в экзоне 8 – мутация с.894G>A в гетерозиготном состоянии, приводящая к нарушению сплайсинга. Мутация описана S.A. Scott и соавт. у пациентов с болезнью Вольмана<sup>1</sup>. В экзоне 4 обнаружена делеция с.421del в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания р.Ala141Leufs\*20. Выявленная делеция ранее не была описана и, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual), является патогенной.

Таким образом, с 2006 по 2016 г. основным диагнозом пациента был «хронический криптогенный гепатит», сопровождавшийся гепатомегалией, повышением уровней трансаминаз, дислипидемией (увеличением содержания холестерина, ЛПНП). В 2010 г. были обнаружены характерные для редкого наследственного заболевания ДЛКЛ фибротические изменения и микровезикулярный стеатоз в образце печени пациента. Однако данный диагноз не удалось своевременно подтвердить или отвергнуть из-за ограничений метода диагностики ДЛКЛ в период исследования пациента. Только в 2016 г., благодаря внедрению наиболее высокочувствительного избирательного метода измерения ЛКЛ в пятнах крови,

удалось однозначно подтвердить диагноз ДЛКЛ.

Анализ последовательности гена LIPA позволил определить генетическую поломку, которая стала причиной заболевания у данного пациента. При ДЛКЛ исследование гена стандартными методами может быть только подтверждающим диагностическим способом, поскольку известны случаи, когда мутация в кодирующих областях не выявлялась. Это может быть обусловлено наличием мутаций в некодирующих участках гена LIPA, наличием крупных перестроек, а также другими механизмами регулирования активности ЛКЛ, например эпигенетическими, которые не обнаруживаются при стандартных генетических исследованиях. Таким образом, основным критерием диагностики ДЛКЛ является снижение активности ЛКЛ в сухих пятнах крови.

### Заключение

Данный клинический пример демонстрирует целесообразность индивидуального подхода к ведению пациентов с нарушениями липидного обмена, а также необходимость использования современных диагностических методов. При дислипидемии у пациентов повышается риск развития НАЖБП, патологии сосудов, атеросклеротических изменений. Именно поэтому при нарушениях липидного метаболизма у детей необходим комплексный терапевтический подход врачей разных специальностей.

При наличии признаков гепатомегалии, синдрома цитолиза и дислипидемии различной степени выраженности пациентам следует проводить диагностику активности лизосомной кислой липазы в пятнах крови для исключения ДЛКЛ, опасного тяжелыми поражениями печени, селезенки, сосудов, а также инвалидизацией и снижением качества жизни пациентов. ●

<sup>1</sup> Scott S.A., Liu B., Nazarenko I. et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups // *Hepatology*. 2013. Vol. 58. № 3. P. 958–965.

**ДЛКЛ: УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ  
С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ВКЛЮЧАЯ  
ПЕЧЕНЬ, СЕЛЕЗЕНКУ, КИШЕЧНИК, СОСУДЫ И ДР., ПРИВОДЯЩЕЕ  
К ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ<sup>1</sup>**

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



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

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

RU/UNB-LAL/16/0002 03.2016

реклама

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

**ALEXION**<sup>®</sup>

# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2016 ГОД

## Второе полугодие

22-23 Сентября

VI Научно-практическая конференция

«Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения»

28 Сентября

X Научно-практическая конференция

«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции» с симпозиумом  
«Новости вакцинопрофилактики»

5 Октября

VIII Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2016 года»

26 Октября

VII Научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в педиатрии» с симпозиумом  
«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

2 Декабря

XI Междисциплинарная научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (инфекции, доброкачественные и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU



# ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 3 по 5 октября 2016 года

Москва, проспект Вернадского, д. 84,  
ст. метро «Юго-Западная»

## Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов – Двадцать второй объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 3 по 5 октября 2016 г.** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: просп. Вернадского, д. 84 (ст. м. «Юго-Западная»).

Программа гастронедели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные эксперты.

В рамках гастронедели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих мероприятиях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед гастронеделями **с 30 сентября по 2 октября 2016 г.** состоится Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

**Вход на научные заседания гастронедели свободный.**

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: [fin.fin@ru.net](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru).

Адреса в Интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).



VII МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

## РОСМЕДОБР–2016.

# ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

И V СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ «РОСОМЕД-2016»

МОСКВА, 29-30 СЕНТЯБРЯ 2016 г.



В РАМКАХ НЕДЕЛИ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В МОСКВЕ 27-30 СЕНТЯБРЯ 2016 Г.

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Симуляционные технологии в медицинском образовании и практическом здравоохранении
- Непрерывное медицинское и фармацевтическое образование
- Технологические основы аккредитации медицинских и фармацевтических работников
- Оценка знаний и умений в медицине
- Профиль доктора завтрашнего дня

### МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

- AMEE** – Ассоциация медицинского образования в Европе  
**UEMS** – Европейский совет медицинских специалистов  
**IAMSE** – Международная ассоциация преподавателей медицинских наук

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ И КОНТАКТЫ

**Место проведения:** ивент-холл «ИнфоПространство»,  
1-й Зачатьевский пер., д. 4, район ст. метро «Кропоткинская» или «Парк культуры».  
**Провайдер:** ООО «Комплексный медицинский консалтинг»  
Тел.: (495) 921-3907, (917) 550-4875, e-mail: conf@medobr.ru.

Регистрация участников на [www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)



# **XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ"**

с международным участием

**25–27 октября 2016 года, Москва,**

гостиничный комплекс "КОСМОС"  
проспект Мира, 150

**[www.congress2016.pedklin.ru](http://www.congress2016.pedklin.ru)**

## **ОРГАНИЗАТОРЫ:**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА

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

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

им. академика Ю.Е. Вельтищева

Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Тел.: +7 (499) 487-05-69, моб. +7 (926) 525-16-82

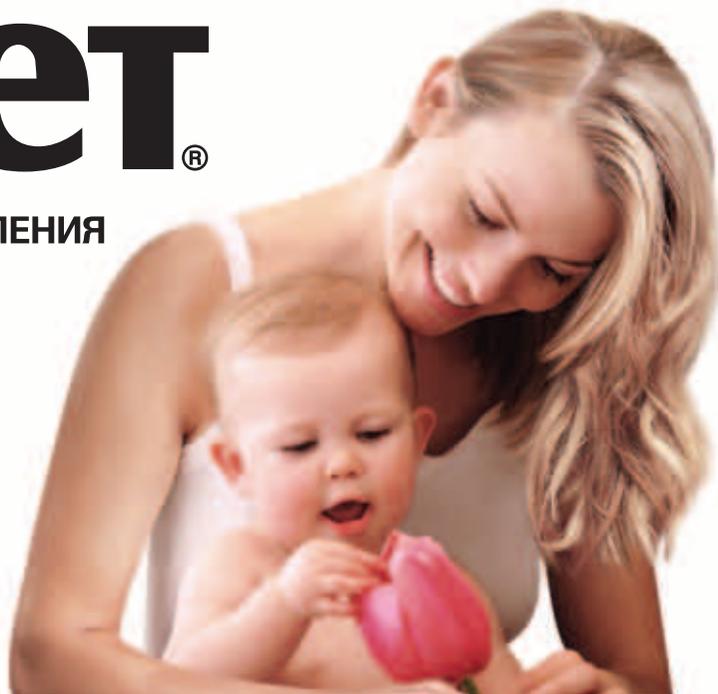
Факс: +7 (495) 484-58-02

E-mail: [congress@pedklin.ru](mailto:congress@pedklin.ru)

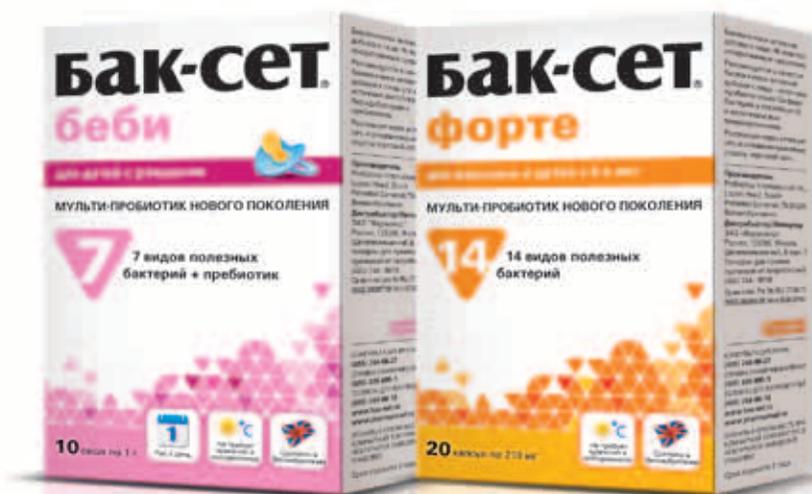
# Бак-сет®

МУЛЬТИ-ПРОБИОТИК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ  
с рождения



- ✓ Эффективность
- ✓ Безопасность
- ✓ Качество



Награда Ее Величества  
Королевы Великобритании Елизаветы II



[www.bac-set.ru](http://www.bac-set.ru)  
[www.pharmamed.ru](http://www.pharmamed.ru)

Консультация специалиста (495) 744-0627  
Спрашивайте в аптеках города.

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ