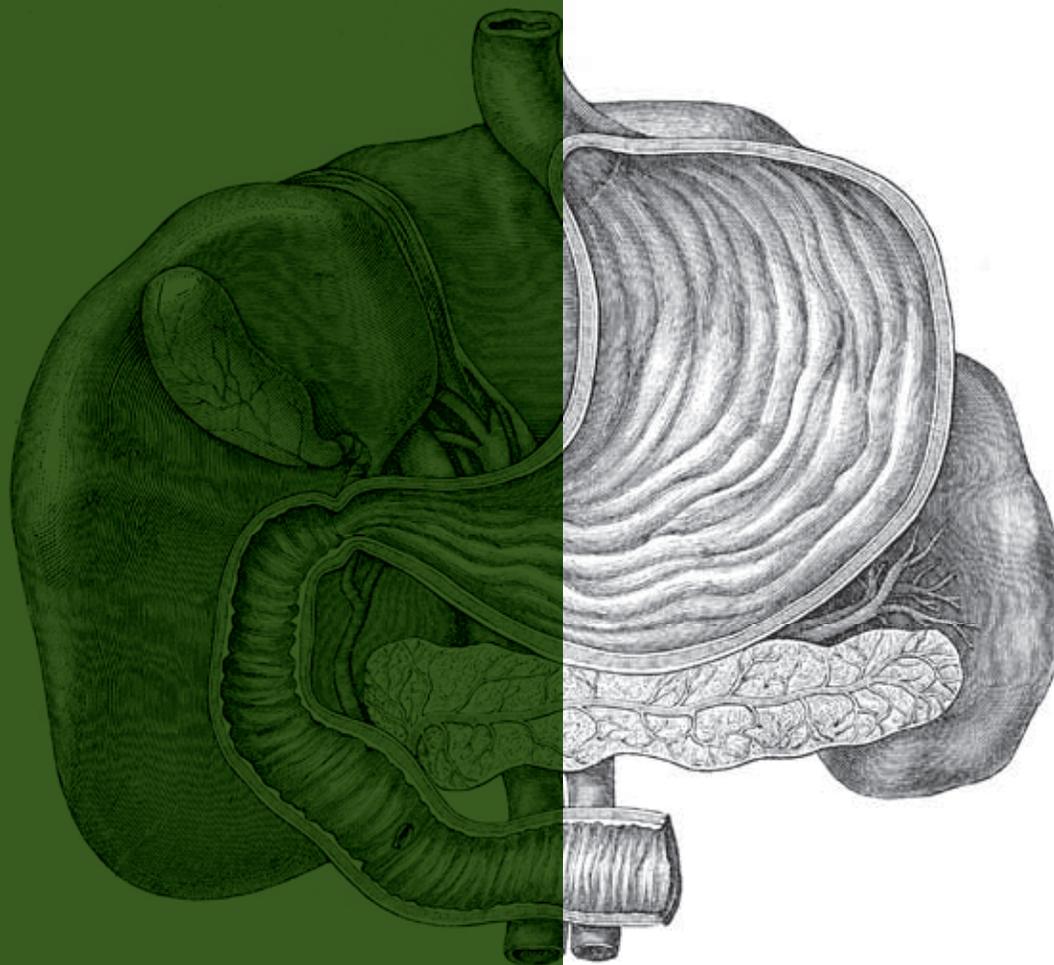


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

гастроэнтерология, 2015



№

42

Спецвыпуск
Детская
гастроэнтерология

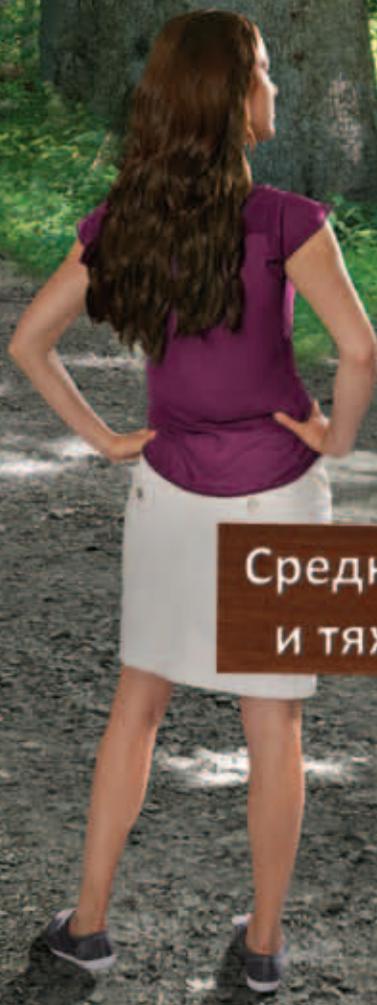


umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Невозможно контролировать
активность БК стандартной
терапией?

Выбор есть -
ХУМИРА[®]



Среднетяжелая
и тяжелая БК

*Для лечения пациентов с активной среднетяжелой
и тяжелой болезнью Крона (БК)*

RU-HUM150099

Реклама

ООО «Эббви» 141400, Московская обл., г. Химки
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 (495) 258-42-77 • Факс: +7 (495) 258-42-87

Информацию о препарате смотри
в инструкции по применению

abbvie

Эффективная
фармакотерапия. 42/2015.
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. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

Научный редактор направления

«Гастроэнтерология»

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

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. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

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

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

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

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

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

Содержание

Клиническая практика

- Т.М. ЮДИНА, Л.А. ХАРИТОНОВА
Возможности консервативной терапии холестероза желчного пузыря у детей 4
- С.Н. БОРЗАКОВА, А.Р. РЕЙЗИС, С.М. КАВТАРАШВИЛИ
Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) при лекарственно-
индуцированном поражении печени на фоне противотуберкулезной терапии 10

Клиническая эффективность

- П.Л. ЩЕРБАКОВ, Б.А. МЕДВЕДЕВ
Профилактика и лечение запоров у детей 14

Лекции для врачей

- Л.А. ХАРИТОНОВА
Гепатопротекторы в комплексной терапии желчнокаменной болезни у детей 20

Медицинский форум

- Лечение болезни Крона у детей –
помощь маленьким пациентам с большой проблемой 26
- Мультипробиотик Бак-Сет: инновационные возможности
в коррекции кишечного микробиоценоза у детей 34

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 42. 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.

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

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

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

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

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

Scientific Editor Gastroenterology

O.N. MINUSHKIN, 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

Clinical Practice

T.M. YUDINA, L.A. KHARITONOVA
Opportunities of Conservative Therapy for Gallbladder Cholesterosis in Children 4

S.N. BORZAKOVA, A.R. REYZIS, S.M. KAVTARASHVILI
Administration of Ursodeoxycholic Acid (Ursosan®)
in Drug-Induced Liver Injury Caused by Anti-TB Polychemotherapy 10

Clinical Efficacy

P.L. SHCHERBAKOV, B.A. MEDVEDEV
Prevention and Treatment of Constipation in Children 14

Clinical Lectures

L.A. KHARITONOVA
Hepatoprotectors in a Combination Therapy of Cholelithiasis in Children 20

Medical Forum

Treatment of Crohn's Disease in Children – Aid to Little Patients with Big Trouble 26

Bac-Set Multi-Probiotics: Innovative Opportunities in Correction
of Intestinal Microbiocenosis in Children 34

Обновлена инструкция препарата Омез® 20 мг

ПОКАЗАНИЯ:

*Применение при беременности
и в период грудного вскармливания*

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

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*.

омепразол

ОМЕЗ®

20 мг

30 капсул

30 капсул

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>



Возможности консервативной терапии холестероза желчного пузыря у детей

Т.М. Юдина, Л.А. Харитонова

Адрес для переписки: Татьяна Михайловна Юдина, tat.youdina@gmail.com

В статье представлен алгоритм ведения пациентов детского возраста с холестерозом желчного пузыря в зависимости от клинической симптоматики и данных объективных методов диагностики. Приведены результаты консервативной терапии у 15-летней больной с полипозно-сетчатой формой холестероза желчного пузыря.

Ключевые слова: холестероз, желчный пузырь, дети, лечение

Введение

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – обменное заболевание, характеризующееся диффузным или очаговым накоплением в стенке желчного пузыря холестерина. Впервые ХЖП был описан полтора века назад.

В литературе встречается несколько синонимичных названий ХЖП, характеризующих внешний вид внутренней оболочки желчного пузыря при данной патологии: малиновый, земляничный, рыбьешуйчатый, крапчатый и др. Термин «холестероз», предложенный в 1925 г. N. Mendez-Sanches, в настоящее время чаще других используется в научной литературе [1, 2].

Длительное время ХЖП считали редким и трудно диагностируемым заболеванием у взрослых, казуистикой – у детей. В доступной литературе до недавнего вре-

мени встречались лишь единичные описания ХЖП в детском возрасте. Все они являлись секционной находкой при исследовании ткани желчных пузырей, удаленных по поводу желчнокаменной болезни [3]. В последние годы, вследствие широкого внедрения в практику высокоинформативных методов исследования, в частности ультрасонографии, а также активного изучения нарушений липидного обмена, ХЖП стали выявлять значительно чаще [2, 4]. В педиатрической практике остается нерешенным ряд вопросов, касающихся не только причин развития данного заболевания, но и современных возможностей его лечения [5, 6].

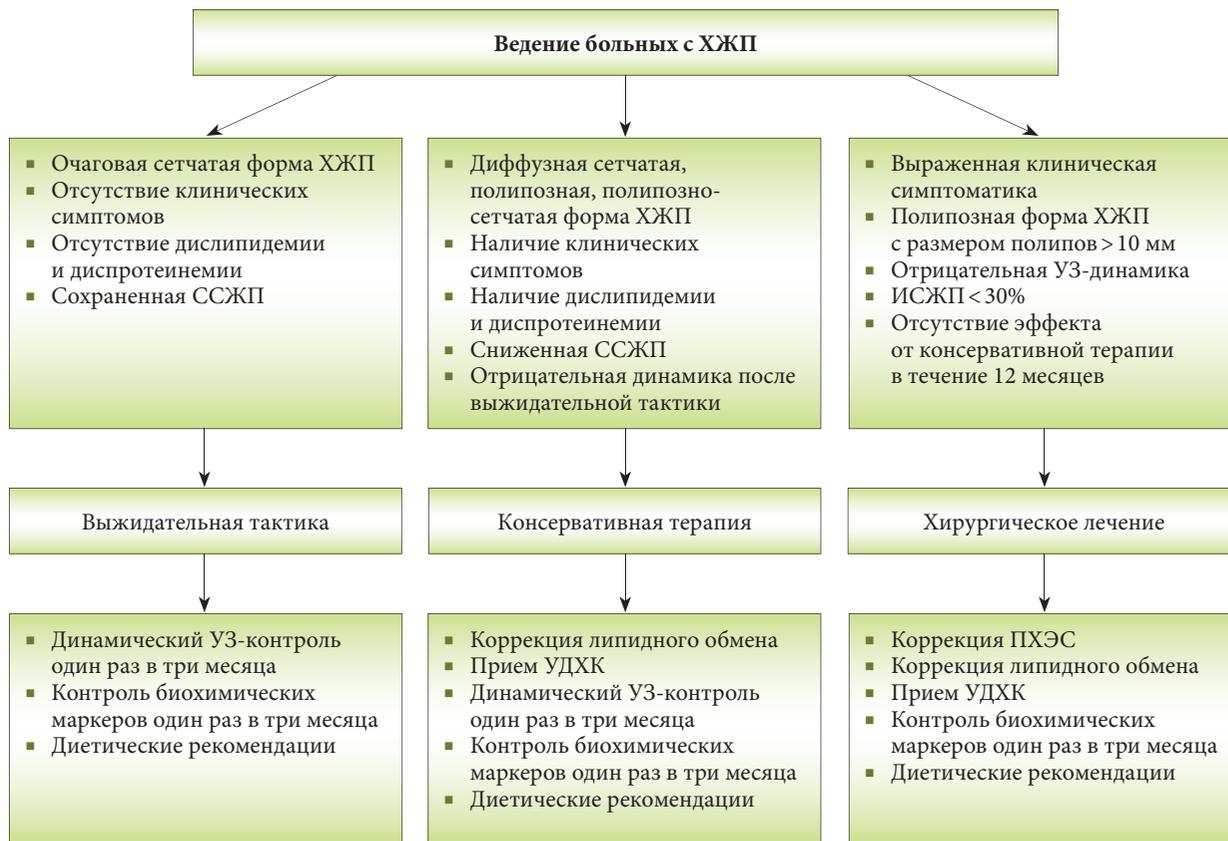
Методы лечения

До настоящего времени единственным методом лечения детей с ХЖП считалась холецистэк-

томия [3]. Как правило, педиатры склонялись к оперативному вмешательству, поскольку возникали сложности в интерпретации выявленных патологических изменений стенки желчного пузыря [5, 6]. Появление ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью позволило не только проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, но и выявлять ХЖП на ранних стадиях, проследить динамику его течения у детей [6]. Это потребовало разработки новых подходов к тактике ведения и оптимальных методов лечения таких больных.

Алгоритм ведения детей с ХЖП, разработанный нами на основании результатов многолетних исследований, приведен на рис. 1. Выжидательная тактика предполагает несколько основных этапов:

- динамическое ультразвуковое наблюдение с оценкой патологических изменений в стенке желчного пузыря и определение его сократительной способности;
- контроль биохимических показателей белкового (альфа- и бета-глобулинов) и липидного спектра с определением уровней общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высо-



Примечание. ССЖП – сократительная способность желчного пузыря, УЗ – ультразвук, ИСЖП – индекс сокращения желчного пузыря, УДХК – урсодезоксихолевая кислота, ПХЭС – постхолецистэктомический синдром.

Рис. 1. Тактика ведения больных с холестерозом желчного пузыря

кой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ);

- диетические рекомендации.

При наличии отрицательной клинической и ультразвуковой динамики (появление выраженных болей, увеличение количества и размеров полипов (более 10 мм)), а также в отсутствие положительного эффекта от консервативной терапии в течение 12 месяцев необходимо решать вопрос о проведении холецистэктомии.

Поскольку, по мнению многих авторов, ХЖП – проявление липидного дистресс-синдрома, наиболее оправданной тактикой его лечения на современном этапе считается консервативная терапия [7].

В литературе имеются многочисленные данные об успешном применении препаратов желчных кислот для лечения ХЖП у взрос-

лых [1, 2, 4]. Обоснованием для их применения послужили сведения о том, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) восстанавливает нарушенный метаболизм ХС, снижает содержание ЛПНП и повышает уровень ЛПВП. Применение препаратов УДХК при ХЖП у взрослых приводит к улучшению клинической картины, регрессу патологических изменений в стенке желчного пузыря и нормализации липидного обмена.

Данных об эффективности консервативного лечения ХЖП у детей в литературе нет. Результаты нашего исследования, проведенного на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова в течение 2008–2014 гг., также свидетельствуют об эффективности терапии препаратами УДХК в отношении клинических проявле-

ний, нормализации ультразвуковых и биохимических маркеров ХЖП.

Клинический случай

Родители 15-летней больной А. обратились к гастроэнтерологу по месту жительства с жалобами на появление у девочки чувства тяжести в правом подреберье после еды. Из анамнеза известно, что в течение нескольких месяцев ее беспокоили тяжесть в правом подреберье после приема пищи, тошнота, иногда рвота. Болей в животе, нарушения стула не отмечалось. При ультразвуковом исследовании брюшной полости выявлены гиперэхогенные образования, которые были приняты за конкременты желчного пузыря. С диагнозом желчнокаменной болезни (?) пациентку направили на консультацию на кафедру

гастроэнтерология



Рис. 2. Данные трансабдоминального УЗИ-сканирования брюшной полости больной А.

педиатрии с инфекционными болезнями у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Анамнез жизни. Девочка от второй беременности (первая – «замершая» беременность на сроке восемь недель, протекавшей на фоне угрозы прерывания, повышения уровня тестостерона до 5,2 нмоль/л (норма до 2,7 нмоль/л), ОХС до 7,5 ммоль/л (норма до 4,6 ммоль/л). С седьмую по 32-ю неделю беременности мать принимала метилпреднизолон 8 мг/сут.

Роды срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении – 3850 г, длина 52 см, выписана из роддома на четвертые сутки. На грудном вскармливании находилась до двух месяцев. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по возрасту. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, ветряная оспа, краснуха, скарлатина. Аллергический анамнез не отягощен.

Оптимальным методом лечения холестероза желчного пузыря у детей является консервативная терапия с применением урсодезоксихолевой кислоты в стандартной дозе с соблюдением диетических рекомендаций

Мать девочки, 53 года, страдает ожирением 2-й степени и сахарным диабетом 2-го типа. Отец, 55 лет, страдает ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, облитерирующим эндартериитом, в возрасте 40 лет перенес острый инфаркт миокарда. Бабушка по линии матери 76 лет – сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь. Дедушка по линии отца умер в возрасте 55 лет от обширного инфаркта миокарда.

Данные объективного исследования. Состояние удовлетворительное, рост 170 см, вес 72 кг. Физическое развитие высокое, дисгармоничное за счет избытка массы тела. Телосложение правильное. Кожные покровы смуглые, чистые. Лимфоузлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки чистые, розовые. Подкожно-жировая клетчатка выражена избыточно, распределена равномерно, по женскому типу. Костно-мышечная система без видимой патологии. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, шумы отсутствуют. Язык влажный, слегка обложен беловатым налетом. Живот обычной формы, симметричен, не вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах. Нижний край печени +1 см от края реберной дуги по правой средней ключичной линии, гладкий, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Мочепускание регулярное, безболезненное. Стул оформленный, ежедневный, без видимых примесей.

Общие анализы мочи и крови без отклонений от нормы.

Биохимическое исследование сыворотки крови:

- ✓ общий белок – 76 г/л;
- ✓ альбумины – 55%;
- ✓ глобулины – 45% (альфа-1 – 5,0%, альфа-2 – 9,2%, бета – 17,2%, гамма – 13,5%);
- ✓ мочевины – 5,2 ммоль/л;
- ✓ креатинин – 65 ммоль/л;
- ✓ глюкоза – 5,3 ммоль/л;
- ✓ ОХС – 5,4 ммоль/л;
- ✓ ЛПНП – 3,3 ммоль/л;
- ✓ ЛПВП – 1,4 ммоль/л;

- ✓ ЛПОНП – 0,7 ммоль/л;
- ✓ коэффициент атерогенности (КА) – 2,9;
- ✓ ТГ – 1,52 ммоль/л;
- ✓ билирубин общий – 6,8 мкмоль/л;
- ✓ щелочная фосфатаза (ЩФ) – 275 Ед/л (норма до 300 Ед/л);
- ✓ аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 26 Ед/л;
- ✓ аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 34 Ед/л;
- ✓ лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 180 Ед/л (норма до 225 Ед/л);
- ✓ альфа-амилаза – 144 Ед/л (норма до 220 Ед/л).

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование брюшной полости. Размеры печени не увеличены, эхогенность печени слегка повышена, структура однородная. Желчный пузырь – 62 × 25 мм, стенки уплотнены, неравномерно утолщены, с множественными включениями, толщина передней стенки 2,2–3,5 мм на различных участках. На передней стенке желчного пузыря определяется неподвижное гиперэхогенное неоднородное по структуре образование без акустической тени и признаков васкуляризации размером до 4,0 мм. В просвете желчного пузыря рыхлый осадок. Сократительная способность – 28% (снижена) (рис. 2).

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был поставлен диагноз «холестероз желчного пузыря, полипозно-сетчатая форма, со снижением функции опорожнения».

Больной было назначено лечение:

- ✓ диета № 5;
- ✓ Урсосан по четыре капсулы в день (одна утром, три на ночь) в течение шести месяцев;
- ✓ Фламин по одной таблетке три раза в день + Энтеросан по одной капсуле три раза в день + Гепатосан по одной капсуле три раза в день по схеме: один месяц прием – один месяц перерыв;
- ✓ после этого Одестон по одной таблетке три раза в день + Фитомуцил по одному пакетику

ФЛАМИН

СОЗДАНО ПРИРОДОЙ,
ПРОВЕРЕНО ВРЕМЕНЕМ!



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

- Функциональные нарушения билиарного тракта
- Функциональные запоры
- Лямблиоз
- Затяжное течение функциональной желтухи новорожденных
- Острые и хронические гепатиты различного генеза

- Вирусный гепатит А
- Жировая дистрофия печени
- Хронический некалькулезный холецистит
- Хронический гастродуоденит с избыточным бактериальным ростом
- Заболевания кишечника с избыточным бактериальным ростом
- Синдром раздраженного кишечника с запором
- Холестероз желчного пузыря



**С 1-го МЕСЯЦА
ЖИЗНИ!**

реклама

Millor
Pharma

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

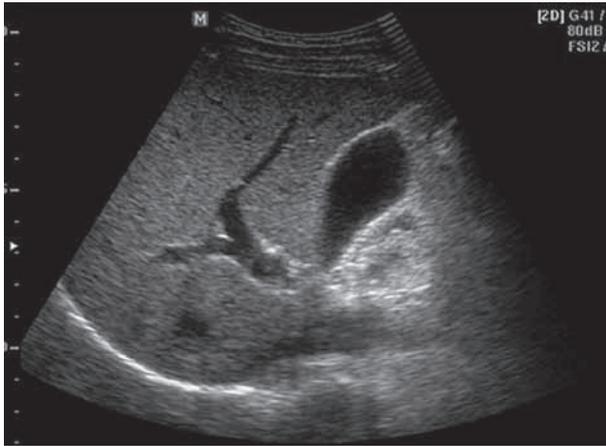


Рис. 3. Данные трансабдоминального УЗ-сканирования брюшной полости больной А. через шесть месяцев после консервативной терапии

три раза в день в течение месяца.

Через шесть месяцев на фоне непрерывно проводимой терапии отмечалась положительная динамика: ощущения тяжести в правом подреберье после приема пищи исчезли, нормализовались показатели биохимического обмена, произошло нивелирование ультразвуковых признаков холестероза.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови:

- ✓ общий белок – 70 г/л;
- ✓ альбумины – 62%;
- ✓ глобулины – 38% (альфа-1 – 5,2%, альфа-2 – 9,2%, бета – 11,1%, гамма – 12,5%);
- ✓ мочевины – 5,2 ммоль/л;
- ✓ креатинин – 65 ммоль/л;
- ✓ глюкоза – 4,9 ммоль/л;
- ✓ ОХС – 4,7 ммоль/л;
- ✓ ЛПНП – 2,6 ммоль/л;
- ✓ ЛПВП – 1,6 ммоль/л;
- ✓ ЛПОНП – 0,5 ммоль/л;
- ✓ КА – 1,9;
- ✓ ТГ – 1,08 ммоль/л;
- ✓ билирубин общий – 6,7 мкмоль/л;
- ✓ ЩФ – 200 Ед/л (норма до 300 Ед/л);
- ✓ АСТ – 20 Ед/л;
- ✓ АЛТ – 27 Ед/л;
- ✓ ЛДГ – 169 Ед/л (норма до 225 Ед/л);
- ✓ альфа-амилаза – 145 Ед/л (норма до 220 Ед/л).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: размеры печени не увеличены, эхогенность печени нормальная, структура однородная. Желчный пузырь – 59 × 23 мм, стенки немного уплотнены, равномерные, толщина

передней стенки 1,8 мм. Эхопозитивных образований в просвете желчного пузыря не выявлено. Сократительная способность – 47% (норма) (рис. 3).

При обследовании девочки через три, шесть и 12 месяцев после окончания терапии патологических изменений в стенке желчного пузыря не выявлено, показатели липидного обмена соответствовали возрастной норме.

Выводы

1. Оптимальным методом лечения ХЖП у детей является консервативная терапия с применением УДХК в стандартной дозе с соблюдением диетических рекомендаций.
2. Дети хорошо переносят лечение препаратами УДХК, в том числе в сочетаниях с другими лекарственными средствами.
3. С помощью консервативной терапии можно не только добиться нивелирования ультразвуковых признаков холестероза, но и нормализовать липидный обмен.
4. Оперативное лечение показано лишь в случае желчной колики. ☉

Литература

1. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005.
2. Ильченко А.А., Морозов И.А., Хомерики С.Г., Орлова Ю.Н. Холестероз желчного пузыря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008.
4. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., Быстровская Е.В. и др. Холестероз желчного пузыря. Патогенез, диагностика и лечение. Методические рекомендации. М., 2008.
5. Косарева Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
6. Кочетова Е.А. Особенности терапевтической тактики при холестерозе желчного пузыря у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2002. Т. 4. № 2. С. 62–69.

Opportunities of Conservative Therapy for Gallbladder Cholesterosis in Children

T.M. Yudina, L.A. Kharitonova
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Tatyana Mikhaylovna Yudina, tat.yudina@gmail.com

Here we present an algorithm of maintaining pediatric patients with gallbladder cholesterosis depending on clinical symptoms and data on objective diagnostic methods. The results of conservative therapy in 15-year old female patient with polypous-reticular type of gallbladder cholesterosis are presented.

Key words: cholesterosis, gallbladder, children, treatment



XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11-14 апреля 2016

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11-14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догопитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16





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

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора

³ Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) при лекарственно-индуцированном поражении печени на фоне противотуберкулезной терапии

С.Н. Борзакова¹, А.Р. Рейзис², С.М. Кавтарашвили³

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Борзакова, abbsnb@mail.ru

В статье рассмотрен случай развития лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне проведения противотуберкулезной полихимиотерапии. Показано положительное влияние гепатопротектора – препарата урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) не только на клинико-лабораторные симптомы поражения печени, но и на показатели апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственно-индуцированное поражение печени, апоптоз, урсодезоксихолевая кислота

Введение

Противотуберкулезная полихимиотерапия (одновременный прием четырех – шести противотуберкулезных препаратов – туберкулостатиков) создает высокую медикаментозную нагрузку на больного. В большей степени страдает печень – центральный орган химического гомеостаза. По данным различных авторов, на долю лекарственного поражения печени приходится от 7 до 74% среди всех причин патологии печени у больных туберкулезом [1–5]. Подобное осложнение является одной из главных причин недостаточной эффективности противотуберкулезной химиотерапии, поскольку требует изменения ее режима [4]. Сочетание туберкулеза и поражения печени чрезвычайно неблагоприятно и имеет взаимоотяго-

щающее влияние. С одной стороны, из-за отмены эффективных туберкулостатиков ухудшаются возможности лечения и создаются условия для неблагоприятного течения и исходов туберкулеза. С другой стороны, при продолжении противотуберкулезной терапии возникает угроза тяжелого поражения печени с опасным для жизни и здоровья прогнозом. Таким образом, необходимы раннее выявление и этиологическая расшифровка поражения печени при туберкулезе, а также разработка эффективных мер по ее защите. Согласно современным воззрениям, в патогенезе, развитии и течении заболеваний печени особое место занимает апоптоз (программируемая гибель клетки). Все больше исследований посвящается изучению роли апоптоза при различных патологических

состояниях, в том числе при заболеваниях печени различной этиологии. Существуют разные методики регистрации апоптоза клеток. Мы использовали способ окрашивания ДНК лимфоцитов периферической крови (ЛПК) йодистым пропидием в качестве флуорохрома и измерение процента гиподиплоидных клеток на проточном цитофлуориметре клеток EPICS – XL (Beckman Coulter). В качестве нормы апоптоза ЛПК применялись данные, приведенные в работе Н.В. Матиной [3].

Клинический случай

Пациентка 11 лет поступила в детско-подростковое отделение НИИ фтизиопульмонологии 8 февраля 2008 г. Наблюдалась с диагнозом инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого (С2, С3, С6) в фазе распада. Выявлены микобактерии туберкулеза в мокроте методом посева (МБТ+). Из анамнеза известно, что раннее развитие без особенностей. Из перенесенных заболеваний – острые респираторные заболевания пять раз в год. Аллергоанамнез не отягощен. У специалистов не наблюдалась. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Девочка больна в течение двух месяцев. Имели место малопродуктивный кашель, периодичес-



кие подъемы температуры тела до 38,5 °С, резкое снижение массы тела, снижение аппетита.

Рентгенологически диагностированы двусторонняя полисегментарная пневмония, кистозная гипоплазия легкого. На фоне проводимой терапии антибиотиками широкого спектра действия отмечалась замедленная рентгенологическая динамика. С подозрением на туберкулез пациентку направили в НИИ фтизиопульмонологии. При поступлении состояние средней тяжести, жалобы на слабость, утомляемость, повышенную потливость, снижение аппетита, малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке. При осмотре кожа бледная, периорбитальный цианоз, сыпи нет. В легких в межлопаточных областях, в большей степени справа – обилие влажных разнокалиберных хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Общий анализ крови: выражены воспалительные изменения – лейкоцитоз $11,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – до 70%, лимфопения – до 17%, скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч.

Общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 8,1 мкмоль/л (норма до 20,0 мкмоль/л), прямого билирубина – 2,8 мкмоль/л (норма до 4,0 мкмоль/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 12,7 Е/л (норма 0–40 Е/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 17,9 Е/л (норма 0–40 Е/л). Маркеры вирусов гепатита В и С отрицательные.

Анализ мокроты методом посева: обнаружены МБТ 2+ (умеренный рост). При рентгенологическом обследовании выявлен инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада (рис. 1). С 8 февраля 2008 г. назначена противотуберкулезная терапия: изониазид 0,2 г/сут внутривенно и 0,3 г/сут перорально, пирозинамид 1,0 г/сут, рифампицин 0,5 г/сут, Ципролет® 0,2 г/сут, канамицин 0,8 г/сут внутримышечно. Через две недели (22 февраля 2008 г.) от начала терапии появи-

лись жалобы на слабость, тошноту, повторную рвоту. При осмотре кожа и склеры обычной окраски, гепатомегалия (+1 см), при пальпации печень чувствительна. Стул обычной окраски. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 14,6 мкмоль/л, прямого билирубина – 6,56 мкмоль/л, АЛТ – 68 Е/л (1,5 нормы), АСТ – 27,1 Е/л.

У пациентки определены показатели апоптоза ЛПК. Выявлен резко повышенный апоптоз ЛПК – 14,4% (норма $0,77 \pm 0,05\%$).

Диагностировано лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) смешанного типа с незначительно выраженным синдромом холестаза и цитолиза, в связи с чем временно отменен прием рифампицина, Ципролета, назначены дезинтоксикационная терапия, гепатопротектор – препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) Урсосан® в дозе 8 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии через три дня симптомы интоксикации и диспепсические явления купированы, печень у края реберной дуги, при пальпации чувствительна. Из-за активности туберкулезного процесса и незначительно выраженных симптомов поражения печени было решено продолжить прием противотуберкулезных препаратов – изониазида, пирозинамида, рифампицина, Ципролета, канамицина. Через две недели вновь появились повторная рвота, головная боль, боль в животе. При осмотре кожа обычной окраски, склеры субиктеричные. Живот болезненный в правом подреберье, гепатомегалия (+2 см). Стул обычной окраски. Биохимический анализ крови: уровни общего билирубина – 26,4 мкмоль/л, прямого билирубина – 12,0 мкмоль/л, АЛТ – 513,2 Е/л (13 норм), АСТ – 374,8 Е/л (девять норм). Апоптоз ЛПК снизился, но все еще превышал норму – 1,58%. Диагностировано ЛИПП смешанного характера, с резко выраженным синдромом цитолиза, умеренно выраженным холестатическим синдромом. В связи с этим отменены рифампицин,

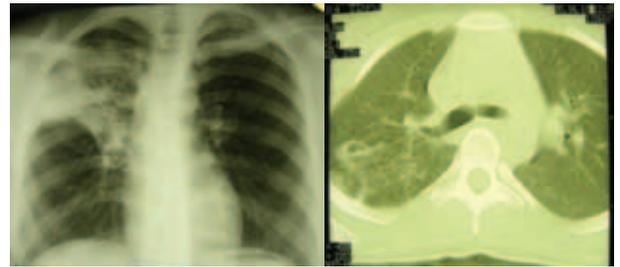


Рис. 1. Рентгеномографическая картина инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада

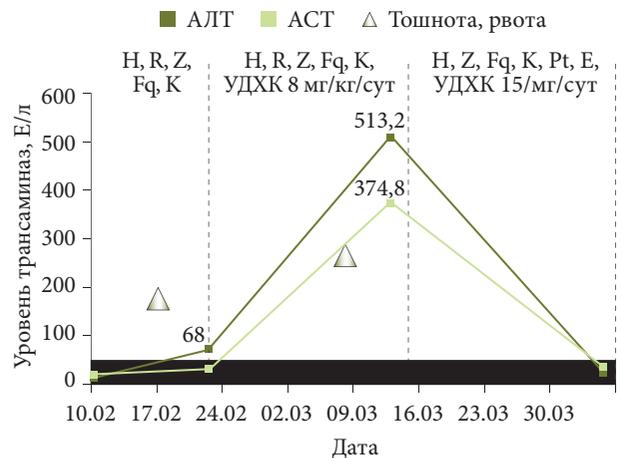


Рис. 2. Динамика уровня трансаминаз на фоне ЛИПП (Н – изониазид, R – рифампицин, Z – пирозинамид, K – канамицин, Pt – протинамид, Fq – фторхинолоны (Ципролет®), E – этамбутол)

Ципролет®, назначена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации, доза Урсосана увеличена до 15 мг/кг/сут.

На фоне проводимой терапии в течение трех дней симптомы интоксикации и диспепсические явления купированы, при пальпации печень (+1 см) чувствительна. Скорректированная противотуберкулезная терапия продолжена на фоне применения Урсосана. Биохимический анализ крови от 3 апреля 2008 г. продемонстрировал нормализацию показателей: уровни общего билирубина – 16,4 мкмоль/л, прямого билирубина – 2,89 мкмоль/л, АЛТ – 19,5 Е/л, АСТ – 32,4 Е/л. Апоптоз ЛПК перед выпиской в пределах нормы – 0,79% (рис. 2–4).

Заключение

На данном примере показан вариант лекарственно-индуцированного поражения печени

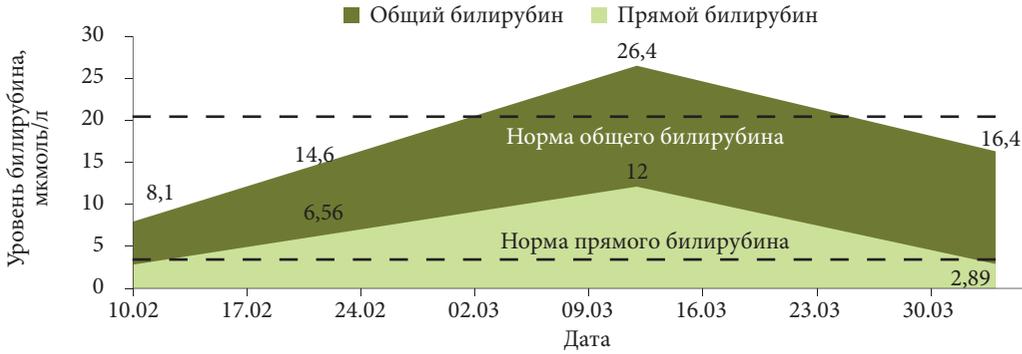


Рис. 3. Динамика уровня билирубина на фоне ЛИПП

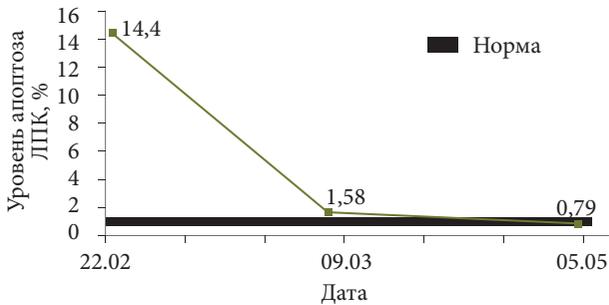


Рис. 4. Динамика апоптоза ЛПК на фоне ЛИПП в группе УДХК

смешанного характера у ребенка с туберкулезом легких. ЛИПП развилось в первый месяц пребывания в стационаре. Первый

эпизод ЛИПП отмечался через две недели лечения, протекал с маловыраженным цитолитическим (АЛТ – 1,5 нормы) и холестатическим синдромом (уровень прямого билирубина – 1,6 нормы). Его удалось купировать временной отменой противотуберкулезных препаратов и назначением патогенетического лечения (инфузионной терапии, Урсосана 8 мг/кг/сут). После возвращения к приему отмененных противотуберкулезных средств возник повторный эпизод ЛИПП, но уже с резко выраженным цитолитическим синдромом (АЛТ – 13 норм), умеренным хо-

лестазом (прямой билирубин – три нормы), что подтверждало лекарственную этиологию поражения печени. ЛИПП удалось купировать временной отменой всех туберкулостатиков с дальнейшей коррекцией противотуберкулезной терапии и назначением адекватной дозы Урсосана 15 мг/кг/сут. Обратите внимание: приведенный пример иллюстрирует дозозависимый эффект препаратов УДХК. Именно доза УДХК 15 мг/кг/сут оказалась достаточной для купирования ЛИПП и уже через две недели позволила возобновить противотуберкулезную терапию в необходимом объеме. Апоптоз ЛПК резко возрос уже при первом эпизоде ЛИПП, впоследствии снизился, при втором эпизоде оставался повышенным и нормализовался в течение двух месяцев на фоне применения Урсосана с одновременным купированием клинико-лабораторных симптомов ЛИПП. Можно предположить, что препараты УДХК (Урсосан®) регулируют апоптоз ЛПК. Это может благоприятно сказываться на течении не только ЛИПП, но и туберкулеза в целом. ☉

Литература

1. Борзакова С.Н. Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2010.
2. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. 2010. Т. 87. № 8. С. 3–12.
3. Матанина Н.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при вирусных гепатитах А, В и С у детей и влияние на него препаратов урсодезоксихолевой кислоты: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
4. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Компьютербург, 2004.
5. Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. 2006. Vol. 8. № 1. P. E48–54.

Administration of Ursodeoxycholic Acid (Ursosan®) in Drug-Induced Liver Injury Caused by Anti-TB Polychemotherapy

S.N. Borzakova¹, A.R. Reyzis², S.M. Kavtarashvili³

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

² Central Research Institute of Epidemiology Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

³ Research Institute of Phthisiopulmonology First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Svetlana Nikolayevna Borzakova, abbsnb@mail.ru

Here we describe a clinical case of developed drug-induced liver injury caused by anti-TB polychemotherapy. It was demonstrated that hepatoprotective agent ursodeoxycholic acid (Ursosan®) positively acted not only on clinical and laboratory symptoms of liver injury, but parameters of lymphocyte apoptosis from peripheral blood as well.

Key words: tuberculosis, drug-induced liver, apoptosis, ursodeoxycholic acid

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Регистрация: П № 016302/01 от 26.02.2010

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный гепатопротектор в России с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* исследование Prindex 2014 компании Синовейт Комкон

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



¹ Московский
клинический научно-
практический центр
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Профилактика и лечение запоров у детей

² Детский медицинский
центр Управления
делами Президента РФ

П.Л. Щербаков¹, Б.А. Медведев²

Адрес для переписки: Петр Леонидович Щербаков, pol_ochka@rambler.ru

Запоры являются серьезной проблемой детской гастроэнтерологии, что обуславливает проведение множества исследований в данном направлении, а также непрерывный процесс разработки эффективных лекарственных средств. Одним из препаратов, активно используемых у пациентов разного возраста, страдающих запорами, является Форлакс® (макрогол). В статье представлены результаты исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности данного препарата.

Ключевые слова: запор, перистальтика, химус, пищевые волокна, Бристольская шкала форм кала, Форлакс

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – сложная система организма человека, предназначенная для переработки пищи, извлечения из нее питательных веществ с последующим всасыванием в кровь и выведения из организма непереваренных остатков. Этот процесс обеспечивается слаженной работой разных отделов пищеварительного тракта. В ротовой полости происходят размельчение и обработка пищи ферментами слюнных желез. В результате формируется комок, что облегчает продвижение пищи по пищеводу. Под воздействием желудочного сока этот комок разжижается и превращается в химус – кашицеобразную массу. Благодаря действию различных ферментов она расщепляется на белки, жиры, углеводы и непереваживаемые остатки.

При прохождении по всей длине кишечника – через двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишку – происходит постепенное разложение химуса и всасывание питательных веществ. К моменту перехода из подвздошной кишки через илеоцекальный клапан в просвет слепой кишки в химусе практически не остается полезных веществ. Остатки химуса состоят из воды, непереваренных волокон и микроэлементов. В толстой кишке эти остатки подвергаются окончательной обработке. Через стенку кишки всасываются вода и микроэлементы, химус уплотняется, и формируются каловые массы, которые и выводятся из организма через анальный сфинктер. Продвижение химуса по ЖКТ осуществляется гладкомышечным аппаратом пищевода, желудка и кишечника, волнообразно

проталкивающим пищевую массу в дистальном направлении. Эти волнообразные движения получили название перистальтики. При нормальной перистальтике процесс продвижения содержимого по кишечнику проходит поэтапно все стадии – измельчение, перемешивание, растворение, всасывание, уплотнение и выведение. При усиленной перистальтике развивается диарея, проявляющаяся нарушением и замедлением процессов всасывания, скоплением в прямой кишке неплотных кашицеобразных каловых масс. Если перистальтика кишечника замедляется, всасывание воды из формирующихся масс становится более интенсивным, каловые массы уплотняются, что может привести к задержке опорожнения кишечника – констипации, или запору.

Современное понятие констипации было принято международным Римским комитетом по функциональным гастроэнтерологическим расстройствам второго созыва в 1999 г. [1]. Согласно этому консенсусу, о наличии запоров у детей (классификатор G4) свидетельствуют характерные симптомы и жалобы. Речь, в частности, идет о жестком стуле, урежении дефекаций, чувстве неполного опорожнения кишечника, большом количестве времени, проводимом в туалете (на горшке), неудачных попытках дефекации. О наличии запоров можно говорить, если спонтанная эвакуа-



ция стула отсутствует три или более раза в неделю.

В 2006 г. состоялся третий пересмотр критериев функциональных расстройств пищеварения, в том числе у детей [2]. В соответствии с этими критериями, запор имеет место, если перечисленные проявления продолжаются в течение трех не обязательно последовательных месяцев в году.

Для определения понятия «запор» рекомендуется использовать Бристольскую шкалу форм кала. Как правило, данная шкала применяется в клинических исследованиях, очень хорошо коррелирует с симптомами напряжения и затрудненной эвакуацией, а также с различными типами кишечного транзита (тип 1 – с медленным, тип 7 – с быстрым) (см. рисунок) [3]. У большинства больных с запорами стул типов 1–3.

На развитие запоров влияет множество отягощающих факторов, например наследственные или приобретенные нервно-мышечные расстройства. Кроме того, запоры могут развиваться на фоне нарушения обмена веществ, при отсутствии или снижении физической активности, низком потреблении пищевых волокон и воды, развитии депрессии (чаще у подростков), приеме различных лекарственных средств (в частности, антидепрессантов, спазмолитиков, антигистаминных препаратов, диуретиков), после перенесенной психической или физической травмы (например, при сексуальных надругательствах). Немаловажную роль играет и низкий доход в семье. В этом случае питание становится однообразным, с недостаточным количеством овощей и фруктов – естественных пищевых волокон [4].

Поскольку причин развития запоров много и они разнообразны, соответственно и подходы к восстановлению нормального стула многогранны. Тактика ведения детей, страдающих запорами, должна предусматривать обучение навыкам правильной дефекации, коррекцию диеты с включением в пищевой рацион продуктов, содержащих пищевые волокна, а также восстановление водного баланса.

Если таких средств недостаточно, применяют прокинетики и слабительные средства [5].

Одной из основных причин развития запоров является дефицит потребляемой жидкости. Если взрослым необходимо в среднем 30 мл/кг жидкости в сутки, то у детей этот показатель на фоне более выраженной физической нагрузки, а следовательно, повышенного расхода жидкости (дыхание, пот) должен быть выше. Увеличить объем жидкости при уже возникших запорах можно за счет различных соков, стимулирующих перистальтику (яблочный, сливовый, грушевый). Интересно, что если груша (плод) обладает вяжущим свойством и может использоваться при поносах, то грушевый сок характеризуется послабляющим действием. Эти противоположные свойства груши, известные с давних времен, используются в народной медицине [5]. Кроме соков при запорах дополнительное количество жидкости можно получить, употребляя продукты, сами по себе содержащие много жидкости, – ягоды, арбузы, сочные фрукты.

Для стимуляции перистальтической активности в рационе детей, страдающих запорами или имеющих склонность к ним, должно содержаться большое количество грубоволокнистой пищи – овощи, фрукты, различные зерновые культуры, волокнистые добавки.

Различают два типа пищевых волокон. К первому относится нерастворимая клетчатка растительного происхождения (фрукты, овощи, отруби пшеницы или кукурузы, различные семена и орехи). Неперевариваемые компоненты этой клетчатки болюсно перемещаются по ЖКТ, механически стимулируя перистальтику.

Ко второму типу относится так называемая растворимая клетчатка, которая ферментируется с образованием короткоцепочечных жирных кислот, и в просвете кишки переходит в своеобразную гелевую массу, собирающую свободную жидкость. Разбухшая клетчатка начинает раздражать механорецепторы кишечника, стимулируя перистальтику. Растворимая клетчатка



Тип 1
Отдельные твердые комки, как орехи (трудно проходящие)



Тип 2
Колбасовидный, но комковатый



Тип 3
Колбасовидный, но с трещинами на поверхности



Тип 4
Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий



Тип 5
Мягкие комочки с четкими краями (легко проходящие)



Тип 6
Пушистые рваные кусочки, пористый кал



Тип 7
Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость

Рисунок. Бристольская шкала форм кала

в большом количестве содержится в овсяных отрубях, ячмене, фасоли, фруктах и овощах с большим количеством пектинов (яблоки, апельсины, бананы, кабачки, тыква).

Норма пищевых волокон для взрослых – 25–35 г/сут. Для детей она рассчитывается по формуле: возраст ребенка + 5. Соотношение растворимых и нерастворимых волокон составляет 1 : 3 [6].

Если диета с пищевыми волокнами и дополнительным количеством жидкости неэффективна или уже имеются выраженные запоры, необходимо использовать слаби-



тельные средства. В настоящее время в арсенале гастроэнтерологов имеется несколько типов слабительных средств. В частности, различают слабительные, обладающие раздражающим действием, увеличивающие объем содержимого кишечника, способствующие размягчению каловых масс, слабоадсорбируемые ди- и олигосахариды и слабительные осмотического действия.

Стимулирующие слабительные средства способствуют скорейшему очищению кишечника, повышая его перистальтическую активность. Данные препараты эффективны при непродолжительном применении. Например, к этим средствам относятся алоэ, жостер Пурша, бисакодил и касторовое масло. Бисакодил (перорально) действует от шести до десяти часов. У детей применяется с шести лет. Стимулирующие слабительные средства сенна (Сенокот) и жостер Пурша (натуральное средство) способствуют повышению моторики кишечника. Эффект наступает спустя 8–24 часа после перорального применения. При продолжительном использовании эти слабительные средства могут привести к изменению стенки кишечника – уплощению и истончению складок, развитию меланоза. Как правило, в детской практике они не используются.

Касторовое масло способствует накоплению жидкости в кишечнике. Это достаточно быстродействующее средство, эффект наступает от двух до шести часов. Касторовое масло обычно применяется для очистки кишечника перед операцией или обследованием. При частом использовании касторового масла абсорбция в тонком кишечнике питательных веществ и минералов может быть ослаблена. Поэтому препарат не рекомендуется для частого использования при запорах.

При длительном применении стимулирующих и раздражающих слабительных средств возможно нарушение функций кишечника. При продолжительном применении стимулирующих слабительных средств (в течение нескольких

лет) нервные клетки толстой кишки постепенно отмирают, мышцы ослабевают и она растягивается. Вследствие этого запоры усиливаются, стимулирующие слабительные не помогают [7, 8].

В качестве слабительного (у детей в дозе 10–15 мл) используют искусственные полисахариды (лактозу). Под влиянием микрофлоры, обитающей в просвете кишки, происходит разложение лактулозы на короткоцепочечные жирные кислоты. При этом наблюдаются сдвиг pH среды в кислую сторону, увеличение осмотического давления и количества жидкости в просвете кишки, что стимулирует перистальтику. Кроме того, лактулоза служит хорошим питательным субстратом для обитателей микробиоты кишечника. В результате ее стимуляции увеличивается объем биомассы, что также активизирует перистальтическую активность. Применение лактулозы в пребиотических дозах (5 мл два раза в сутки) в течение четырех недель способствует снижению уровня холестерина более чем на 17% и уровня триглицеридов. Пониженные уровни холестерина и триглицеридов сохраняются в течение четырех недель после курсового лечения [9, 10]. Однако побочным эффектом приема лактулозы является метеоризм – следствие повышенного газообразования из-за бродильных процессов, вызываемых активно размножающимися представителями микрофлоры кишечника.

Результаты последних метаанализов достоверно (уровень доказательности А) подтвердили преимущество полиэтиленгликоля (ПЭГ) перед лактулозой [11]. Одним из представителей ПЭГ, активно используемых у пациентов разного возраста, страдающих запорами, является Форлакс® (макрогол). Он относится к группе осмотических слабительных препаратов. Высокая молекулярная масса макрогола 4000 кДа обусловлена длинными линейными полимерами, удерживающими молекулы воды посредством водородных связей. Благодаря этому после перорального приема препарата увеличивается

объем кишечного содержимого. Объем неабсорбированной жидкости в просвете кишечника поддерживает слабительное действие раствора, которое наступает через 24–48 часов после приема. Фармакокинетические данные подтверждают, что при приеме внутрь макрогол 4000 не подвергается ни желудочно-кишечной абсорбции, ни биотрансформации.

В экспериментальных исследованиях у животных показано, что макрогол 4000 не обладает тератогенным эффектом [12].

Форлакс® выпускается в двух формах: 4 г для детей от шести месяцев до восьми лет и 10 г для детей старше восьми лет и взрослых. Препарат обладает приятным апельсиново-грейпфрутовым ароматом. Это единственное слабительное с приятным ароматом, что упрощает его прием у детей. Следует обратить внимание, что ароматизаторы и вкусовые добавки не являются аллергенами и не вызывают побочных эффектов. Безопасность Форлакса доказана в долговременных исследованиях. Так, проведены наблюдения за 16 пациентами с функциональным запором, которые получали Форлакс® в течение 17 месяцев, и 175 пациентами, которые применяли препарат в течение трех месяцев. По оценке пациентов эффективность проводимой терапии составила 78,3 + 22,2 балла по 100-балльной шкале, по оценке врача – 89,5 + 18,4 балла. За период наблюдения ни один пациент не прекратил лечения, хотя в одном случае отмечался достаточно выраженный диарейный синдром. В ходе исследования оценивали процессы всасывания липидов и белка, а также экскрецию альфа-антитрипсина с калом. Ни у одного пациента признаков мальабсорбции или экссудативной энтеропатии не зафиксировано. Оставались стабильными также содержание в крови витамина D, фолатов, протромбиновый индекс и результаты ксилозного теста [13].

После появления нормального стула дозу препарата можно постепенно снижать, вплоть до полной отмены на фоне естественной

запор?

форлакс!

МАКРОГОЛ 4000

- ☺ эффект «обучения кишечника» (при курсовом применении от 2-4 недель)¹
- ☺ физиологичное действие (без системного влияния на организм)²
- ☺ безопасное курсовое применение до 3 месяцев (без привыкания и увеличения дозы)³

Форлакс® научит кишечник работать правильно¹!

На правах рекламы

Рег. уд. ЛС-002549 от 23.08.10

Рег. уд. П №014670.01 от 17.11.08



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРЛАКС® (FORLAX®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: Форлакс 10 г П №014670/01 от 17.11.2008. Форлакс 4 г ЛС-002549 от 23.08.2010 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Форлакс®
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Макрогол
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для приготовления раствора для приема внутрь СОСТАВ (мг/пакетик): Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 4,00 г или 10,00 г (в одном пакетике). Вспомогательные вещества: сахарин натрия, отдушка с запахом апельсина и грейпфрута. ОПИСАНИЕ: порошок белого или почти белого цвета с запахом апельсина и грейпфрута, легко растворимый в воде.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: слабительное средство
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: симптоматическое лечение запоров
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), токсический мегаколон, перфорация или риск перфорации кишки, полная или частичная кишечная непроходимость, боли в животе неизвестного происхождения, повышенная чувствительность к макроголу или к другим компонентам препарата.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: от 6 месяцев до 1 года: 1 пакетик по 4 г в день, от 1 года до 4 лет: 1 – 2 пакетика по 4 г в день, от 4 до 8 лет: 2 – 4 по 4 г пакетика в день, от 8 лет и старше: 1 – 2 пакетика по 10 г в день. Содержимое одного пакетика следует растворить примерно в 50 мл (пакетик 4 г) или стакане (пакетик 10 г) воды и принимать утром либо принимать утром и вечером (если дозировка более 1 пакетика в день). Продолжительность лечения – не более 3 месяцев (4 г). Действие Форлакса проявляется через 24 – 48 часов после приема. Медикаментозное лечение запоров целесообразно поддерживать диетой, богатой растительной клетчаткой и адекватной физической активностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Большие дозы могут вызвать диарею, которая прекращается через 24-48 часов после отмены препарата. После этого прием препарата может быть продолжен в меньшей дозировке. Диарея может вызвать раздражение перианальной области. Возможно появление болей в животе, особенно у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Могут развиваться вздутие кишечника, тошнота, урчание в животе, редко – рвота. Крайне редки случаи появления аллергических реакций в виде сыпи, крапивницы, и отека Квинке. У взрослых были отдельные случаи анафилактического шока.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Не описаны. Возможно замедление абсорбции лекарственных средств, принимаемых одновременно с Форлаксом. Поэтому рекомендуется назначать Форлакс® спустя, по меньшей мере, 2 часа после назначения других препаратов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: Без рецепта.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Ипсен Фарма. Произведено Бофур Ипсен Индастри (адрес: Франция, 28100 Дрё). Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу или в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(800) 700 40 25 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения).

Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с п. 4, ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

¹ Бабаян М.Л. Коррекция функциональных запоров у детей // Журнал «Детская гастроэнтерология». 2011. № 4, том 8.
² Самсонов А.А., Кучерявый Ю.А., Андреев Н.Г. Хронический запор: проблемы терапии // Журнал "Врач". 2011. № 4.
³ Инструкция по медицинскому применению препарата Форлакс®

ООО "ИПСЕН", 109147, Россия, Москва, ул. Таганская, 19. Тел. +7 (495) 258 54 00. Факс +7 (495) 258 54 01. www.ipsen.ru

IPSEN
Innovation for patient care

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАЙТЕСЬ К ВАШЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ.



активности кишечника и устранения запоров.

Для эффективного лечения запора и достижения эффекта «обучения кишечника» необходимо соблюдать минимальный курс приема Форлакса две – четыре недели. Для детей максимальный курс – три месяца (согласно инструкции, из-за недостаточности клинических данных) [14–16].

В 2006 г. С. Dupont и соавт. провели исследование, посвященное определению точной дозы ПЭГ (Форлакса) для лечения запоров

у детей. Были проанализированы группы больных, которым случайным образом назначалась доза ПЭГ. В исследовании участвовали дети четырех возрастных групп: от шести до 12 месяцев, от 13 месяцев до трех лет, от четырех до семи лет и от восьми до 15 лет. Средняя эффективная суточная доза препарата составила 3,75 (2,50–5,00), 6,00 (4,00–7,43), 11,71 (7,00–16,00) и 16,00 г (16,00–24,00 г) соответственно, то есть примерно 0,5 г на 1 кг массы тела в сутки. При такой дозе нормализация стула

наблюдалась у 90% пациентов, нормализовалась консистенция стула, исчезли абдоминальные боли, повысился аппетит. Следует также отметить, что в ходе данного исследования непредвиденных побочных реакций у пациентов не зафиксировано [17].

Таким образом, современные слабительные средства в составе комплексной терапии, включающей рациональную коррекцию питания и водного баланса, позволяют эффективно бороться с запорами у детей всех возрастных групп. ●

Литература

- Rome II: the Functional Gastrointestinal Disorders / D.A. Drossman (eds.). Degnon Associates, Inc.; 2 ed. 2000.
- Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.
- Degen L.P., Phillips S.F. How well does stool form reflect colonic transit? // *Gut*. 1996. Vol. 39. № 1. P. 109–113.
- Everhart J.E., Go V.L., Johannes R.S. et al. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States // *Dig. Dis. Sci*. 1989. Vol. 34. № 8. P. 1153–1162.
- Полный целебный травник. СПб.: типография Скарятина, 1871.
- Eating Pooping and Growing Hope Wills, MA, RD, CSP. Presentation PPT, 2003.
- Badiali D., Marcheggiano A., Pallone F. et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation // *Dis. Colon. Rectum*. 1985. Vol. 28. № 4. P. 241–245.
- Van Gorkom B.A., de Vries E.G., Karrenbeld A., Kleibeuker J.H. Review article: anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1999. Vol. 13. № 4. P. 443–452.
- Bardella M.T., Vecchi M., Conte D. et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease // *Hepatology*. 1999. Vol. 29. № 3. P. 654–657.
- Fiordaliso M., Kok N., Desager J.P. et al. Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats // *Lipids*. 1995. Vol. 30. № 2. P. 163–167.
- Chen S.L., Cai S.R., Deng L. et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2014. Vol. 93. № 16. P. e65.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Форлакс®.
- Denis P., Lerebours E. Study of the long-term tolerance of Forlax® in 16 patients treated for an average of 17 months for chronic constipation // *Med. Chirurg. Dig*. 1996. Vol. 25. № 5. P. 7–16.
- Lee-Robichaud H., Thomas K., Morgan J., Nelson R.L. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010. Vol. 7. CD007570.
- Бабаян М.Л., Хавкин А.И. Коррекция функциональных запоров в педиатрии: современный взгляд и проверенные веками истины // *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2012. № 1. С. 56–59.
- Гасилина Т.В., Бельмер С.В. Функциональный запор у детей: проблемы определения, диагностики и лечения // *Врач*. 2009. № 8. С. 10–14.
- Dupont C., Leluyer B., Amar F. et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2006. Vol. 42. № 2. P. 178–185.

Prevention and Treatment of Constipation in Children

P.L. Shcherbakov¹, B.A. Medvedev²

¹ Moscow Clinical Research Center at the Moscow Department of Healthcare

² Children's Medical Center at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation

Contact person: Petr Leonidovich Shcherbakov, pol_ochka@rambler.ru

Constipations represent a serious problem in children gastroenterology, which underlies multiple studies done in this area as well as continuous process of developing efficacious medical agents. Forlax® (macrogol) is one of the most extensively used drugs in patients of various age, who suffer from constipations. Here, the results of studies aimed at assessing efficacy and safety of this drug are presented.

Key words: constipation, motility, chyme, dietary fibers, Bristol stool form scale, Forlax

VIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням

28–30 марта 2016 года

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

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
 - сепсис
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе конгресса необходимо **до 1 февраля 2016 г.** направить в оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и названии доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен **до 10 марта 2016 г.** Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют

право на публикацию тезисов, получение бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.)

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса, регистрационная форма, а также условия участия представителей организаций представлены на сайте www.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru (правила оформления и сроки подачи тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2016 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 28–30 марта 2016 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 28 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 30 марта 2016 года.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru



Гепатопротекторы в комплексной терапии желчнокаменной болезни у детей

Л.А. Харитонова

Адрес для переписки: Любовь Алексеевна Харитонова, luba2k@mail.ru

Статья посвящена патогенетическому обоснованию необходимости применения гепатопротекторов у детей с желчнокаменной болезнью. Особое внимание уделено собственному опыту применения гепатопротекторов в педиатрической практике. Обоснована необходимость выбора гепатопротектора с учетом механизма его действия. Показаны преимущества применения гепатопротекторов метаболического действия при желчнокаменной болезни у детей.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гепатопротекторы, дети

Введение

Последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваний билиарного тракта, включая желчнокаменную болезнь (ЖКБ), как у взрослых, так и у детей. По данным разных авторов, у детей частота функциональных нарушений сфинктера Одди, желчных путей и желчного пузыря варьирует от 18 до 53%, ЖКБ – от 0,1 до 1%, аномалий развития – от 38 до 41% [1–3]. По прогнозам, в ближайшие годы сохранится рост заболеваний билиарной системы, обусловленных как дисфункциональными расстройствами желчных путей, так и метаболическими нарушениями печени. Несмотря на широкую распространенность этих заболеваний, их лечение у детей сопряжено с определенными трудностями. Речь, в частности, идет о возрастных особенностях и сложности дозирования препаратов из-за отсутствия детских форм. С патогенетических позиций наиболее обоснованными для коррекции обменных нарушений печени, ни-

велирования холестатических процессов и рефлюксных нарушений считаются препараты желчных кислот [4–7]. Однако кроме препаратов, влияющих на литогенные свойства, для успешного лечения заболеваний билиарного тракта необходимы гепатопротекторы – лекарственные средства, стабилизирующие клеточные мембраны гепатоцитов, нивелирующие воспалительные процессы, регулирующие процессы эвакуации желчи по протоковой системе.

Клинико-патогенетическое обоснование назначения гепатопротекторов при желчнокаменной болезни у детей

ЖКБ – многофакторное заболевание. Среди причин, приводящих к развитию болезни, следует выделить наследственную детерминированность по системе HLA, нарушения питания, гиподинамию, экологические и другие факторы. Между тем ведущая роль в патогенезе ЖКБ принадлежит трем факторам:

- наследственной предрасположенности;
- нарушению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря;
- обменным нарушениям (рис. 1).

В основе патогенеза ЖКБ лежит нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – непосредственных участников синтеза и транспорта холестерина. Так, первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая синтезируются в печени из холестерина, конъюгируются с глицином и таурином и секретируются в составе желчи в двенадцатиперстную кишку. Под воздействием индигенной микрофлоры кишечника происходит деконъюгация первичных желчных кислот с образованием вторичных – дезоксихолевой и литохолевой. Последние всасываются путем диффузии и активного транспорта в дистальном отделе толстой кишки, попадают в порталный кровоток и быстро захватываются гепатоцитами. Там они вновь подвергаются конъюгации, ингибируют холестерин – альфа-гидроксилазу, подавляют синтез первичных желчных кислот из холестерина, затем вновь секретируются в составе желчи. В кишечнике всасывается до 95% желчных кислот. Их потери с калом составляют 0,3–0,6 г/сут. Механизм энтерогепатической циркуляции обеспечивает «сбережение» желчных кислот.

Насыщение желчи холестерином – необходимое, но не обязательное условие для осаждения холестерина и образования желчных камней.



Как правило, при перенасыщении желчи холестерином камни не образуются, поскольку желчь в физиологических условиях эвакуируется из желчного пузыря раньше, чем успевают сформироваться точки кристаллизации холестерина. Нарушения моторно-эвакуаторной функции различных отделов билиарного тракта, в частности дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и желчного пузыря, а также нарушение миогенного тонуса желчного пузыря и желчных протоков приводят к застою желчи, что сопровождается холестазом во внутри- и внепеченочных желчных путях. Нарушаются важнейшие химико-биологические процессы с последующим развитием воспалительного процесса в желчных путях и желчном пузыре (холангит, холецистит, холецистохолангит) и образованием желчных конкрементов (холедохолитиаз, холелитиаз) [8–10]. Все это требует включения в комплексную терапию ЖКБ лекарственных средств с мембраностабилизирующим, противовоспалительным и желчегонным действием, то есть гепатопротекторов.

Характеристика лекарственных средств, обладающих гепатопротективным действием

Гепатопротективный эффект в той или иной степени оказывают фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы и обладающие антигипоксической активностью.

Применение лекарственных средств с гепатопротективным действием на разных этапах образования желчи должно быть дифференцированным. Различают несколько этапов формирования желчи:

- ✓ печеночно-клеточный – захват из крови компонентов желчи, синтез, конъюгация и внутриклеточный транспорт;
- ✓ каналикулярный – транспорт солей желчных кислот и анионов (формирование первичной желчи);
- ✓ дуктулярный – секреция воды и бикарбонатов эпителием желчных протоков при стимулирующем действии секретина;



Рис. 1. Факторы, способствующие формированию желчнокаменной болезни в детском возрасте

✓ пузырный – всасывание электролитов, воды, концентрация желчи.

Нарушение формирования желчи на первом этапе, как правило, обусловлено некрозом гепатоцитов при вирусном и токсическом поражении печени и/или блокадой внутриклеточных белков-переносчиков. Наиболее эффективными лекарственными средствами в этих случаях являются Легалон, Силибор, Катерген, Лив.52, Гепатосан. Формирование первичной желчи на каналикулярном этапе может быть нарушено:

- ✓ из-за целостности билиарного полюса гепатоцита;
 - ✓ изменения состава желчных кислот;
 - ✓ блокады белков-переносчиков.
- Внутриканаликулярное перемещение вновь синтезированных и поглощенных гепатоцитами желчных кислот осуществляется с помощью белка устойчивости ко многим лекарственным средствам – multidrug resistance protein (MRP). MRP обеспечивает перенос двухвалентных, сульфатированных или глюкоронизированных конъюгатов желчных кислот. Препаратами выбора в этих случаях являются адеметионин, Энтеросан.

Насос выведения желчных кислот переносит одновалентные желчные кислоты, например таурохолевую. Вслед за желчными кислотами выделяются вода и электролиты. Ток желчи может нарушаться вследствие уменьшения диффузии воды. Количество диффундируемой воды прямо пропорционально концентрации желчных кислот. Увеличивая их концентрацию, можно увеличить объем каналикулярной желчи. В такой ситуации назнача-

ют препараты желчных кислот (урсодезоксихолевую кислоту (Урсосан), Энтеросан) или желчегонные средства (Фламин).

Повреждение желчных протоков, обусловленное повышенным всасыванием токсичных желчных кислот (первичная и вторичная), на этапе их энтерогепатической циркуляции либо повышенного синтеза приводит к нарушению формирования дуктулярной желчи. Ее качественный состав не только влияет на процессы пищеварения, но и определяет формирование внепеченочной (пузырной) фракции желчи. При нарушениях на дуктулярном этапе применяются препараты, содержащие растительные стиролы и алкалоиды (Гепабене, Хофитол).

На пузырном этапе причиной патологических состояний и нарушений формирования желчи являются изменения моторно-эвакуаторной функции различных отделов билиарного тракта. Так, дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и желчного пузыря сопровождаются нарушением буферной функции последнего. Концентрированная желчь длительное время задерживается в желчном пузыре, создаются условия для кристаллизации холестерина и образования конкрементов. В подобной ситуации назначают гепатопротекторы комбинированного действия, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающие ее детоксикационную функцию за счет активации ферментных систем, включая систему цитохрома P450, и других микросомальных энзимов. Препаратами выбора у детей являются флавоноиды, в частности



Примечание. ЖК – желчные кислоты, ЖП – желчный пузырь, ДФО – дисфункция сфинктера Одди, ДРЖП – дисфункциональные расстройства желчного пузыря, УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Рис. 2. Назначение гепатопротекторов в зависимости от степени нарушения формирования желчи

Силибинин (экстракт плодов расторопши пятнистой) (рис. 2). В настоящее время привлекают внимание так называемые органотропные гепатопротекторы, например Гепатосан. Гепатосан 200 мг в капсулах представляет собой лиофильно-высушенные клетки печени донорской свиньи (*Hepar suis*), дозированные в твердую желатиновую капсулу без наполнителей, что устраняет диффузные ограничения контактирующей поверхности и обеспечивает клеткам оптимальную биодоступность. В состав препарата также входят белки, незаменимые и заменимые аминокислоты, нуклеиновые кислоты, клеточные регуляторы, антиоксиданты (мезенхимальные ферменты, витамины, убихиноны, цитохромы и т.д.), эссенциальные фосфолипиды, макро- и микроэлементы. Препарат обладает высокой клинической эффективностью при острых и хронических заболеваниях печени: ✓ влияет на репаративные процессы в пораженных клетках печени;

✓ замещает и восстанавливает поврежденные функции гепатоцитов; ✓ нейтрализует действие вредных веществ и оказывает детоксикационный эффект; ✓ способствует улучшению местного кровотока в печеночной ткани. Не имеет возрастных ограничений и может быть рекомендован при ЖКБ у детей. Метаболическое действие препарата проявляется в мембраностабилизирующем эффекте за счет включения фосфолипидов в цитоплазматическую мембрану гепатоцитов. Белоксинтетический эффект обусловлен аминокислотами, способствующими восполнению их дефицита и синтезу необходимых белков для регенераторной активности. Гепатопротективный эффект проявляется в уменьшении выраженности некрозов паренхимы печени за счет препятствия развитию гидропической дистрофии клеток, а также в снижении развития токсической жировой инфильтрации. Практикуемое при ЖКБ назначение желчегонных препаратов нередко

приносит больше вреда, чем пользы. Это касается средств не только с холекинетиической, но и с холеретической активностью. Применение холеретиков противопоказано при наличии конкрементов в общем желчном протоке и любом его сужении. Исключение составляют Фламин, содержащий растительные масла (его положительный эффект связан не столько с желчегонным, сколько со спазмолитическим и противовоспалительным действием), и Энтеросан, содержащий желчные кислоты. Энтеросан представляет собой лиофильно-высушенную природную смесь полимеризованного секрета мышечного отдела желудка птиц. Содержит гликопротеины, основные и кислые белки, полисахариды, гликозаминогликаны, сиаломуцины, регуляторные пептиды, желчные и нуклеиновые кислоты, протеолитические ферменты и другие вещества. Лечебная эффективность препарата обусловлена взаимодействующими механизмами действия, среди которых можно выделить регенеративный, защитный, пребиотический, заместительный, стимулирующий, энтеросорбирующий, метаболический. Репаративное действие проявляется в заживлении повреждений слизистой оболочки кишечника за счет устранения дефицита гликозаминогликанов и гликопротеинов, необходимых для синтеза коллагена. Защитное действие от влияния повреждающих факторов (ксенобиотики, пищевая химия, ядовитые химические соединения и др.) связано с восстановлением презептимального барьера и гликокаликсного слоя кишечника сиаломуцинами и сульфатированными гликозаминогликанами. Стимулирующее действие обеспечивается регуляторными пептидами, нормализующими моторную функцию органов желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Заместительное и метаболическое действие обусловлено протеолитическими ферментами и конъюгированными желчными кислотами. Расщепление белков, эмульгирование жиров позволяют поддерживать pH на уровне, достаточном для адекватной секреции и активации



ферментов поджелудочной железы. Увеличение пула желчных кислот по механизму обратной отрицательной связи приводит к угнетению синтеза холестерина в печени. В частности, снижается абсорбция холестерина в кишечнике и предотвращается повышение его уровня в кровотоке. Профилактическое действие Энтеросана связано со способностью воздействовать на лимфоидную систему слизистой оболочки кишечника и активировать выработку секреторного иммуноглобулина А, выполняющего роль основного фактора первичного иммунного ответа слизистых оболочек кишечника. На фоне применения Энтеросана происходит нивелирование избыточного бактериального роста в проксимальных отделах тонкой кишки, увеличивается пул желчных кислот в энтерогепатической циркуляции и уменьшается их синтез в гепатоцитах. Связывание желчных кислот в кишечнике и уменьшение поступления с портальной кровью в печень, наоборот, усиливает их синтез из холестерина. В этом состоит гиполлипидемический эффект Энтеросана.

Таким образом, одновременное назначение лекарственных средств с гепатопротективным эффектом (Гепатосан, Энтеросан) нивелирует отрицательный эффект токсичных желчных кислот на гепатоциты и открывает возможность для их использования при токсических, метаболических и других поражениях печени, протекающих без холестаза. Биологические препараты, обладающие противовоспалительным действием, могут быть рекомендованы при сочетанных заболеваниях желчных путей (рис. 3).

Опыт применения гепатопротекторов

Под наблюдением находилось 148 детей (59 мальчиков, 89 девочек) с заболеваниями билиарного тракта (98 детей с ЖКБ, 50 детей – с осадком в желчном пузыре) в возрасте от пяти до 15 лет.

У всех детей наряду с тщательным и целенаправленным сбором анамнеза проводились общеклиническое комплексное лабораторно-инструментальное и специальные инт-



Примечание. СО – слизистая оболочка, ЭГЦ – энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.

Рис. 3. Механизм гепатопротективного действия препаратов Гепатосан и Энтеросан

раскопические исследования, в том числе ультрасонография, магнитно-резонансная томография, динамическая гепатобилисцинтиграфия. По показанию выполняли ретроградную холангиопанкреатографию. Все дети на фоне базисной терапии (диета, использование пищевых волокон, энтеросорбентов, урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан)) получали Гепатосан и Энтеросан по половине или одной капсуле три раза в сутки перед едой. Контроль эффективности лечения и выявления возможных побочных эффектов проводили с помощью биохимических исследований крови и ультрасонографии один раз в четыре недели.

98 пациентов с ЖКБ получали Гепатосан и Энтеросан в течение нескольких месяцев прерывистыми курсами. У 22 детей диаметр конкрементов не превышал 1 см, сохранялась сократительная функция желчного пузыря. У 18 пациентов наблюдалось повышение тонуса сфинктера Одди. У 58 детей желчные камни выявлялись на фоне снижения его сократительной функ-

ции. При этом 23 ребенка страдали алиментарно-конституциональным ожирением 1–2-й степени.

При использовании препарата Гепабене в сочетании с Энтеросаном улучшалось самочувствие детей с ЖКБ и билиарным сладжем, на третий-четвертый день исчезали чувство тяжести и боли в правом подреберье, отмечалась нормализация стула, нивелировались холестатические нарушения: уровни щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы пришли в норму к концу второй недели терапии, уровни холестерина и липидного комплекса – к 14-й неделе.

Функция желчного пузыря нормализовалась у всех детей с гипертонусом сфинктера Одди и более чем у половины детей (68%) с гипотонией желчного пузыря. У остальных пациентов с гипофункцией желчного пузыря удалось добиться терапевтического эффекта после добавления к терапии Фламина. При этом детям с гипотонией желчного пузыря достаточно было одного четырехнедельного курса с Фламином. У детей с аномалиями формы желчного



пузыря его функция восстановилась через 14–16 недель сочетанной терапии Гепатосаном, Энтеросаном и Фламином. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Наиболее перспективным направлением следует считать использование Гепатосана и Энтеросана у детей с осадком в желчном пузыре. На этой стадии развития ЖКБ нормализация синтеза и транспорта желчных кислот, регуляция белково-синтетической функции печени наиболее обратимы. Применение названных препаратов в сочетании с базисной терапией, включающей назначение урсодезоксихолевой кислоты, считается перспективным и позволяет предотвратить формирование конкрементов.

Консервативная терапия и контроль за лечением 50 детей с осадком в желчном пузыре проводились по схеме лечения ЖКБ. Добиться исчезновения осадка удалось только у трети (17) детей. Однако следует

отметить, что у 33 пациентов восстановилась сократительная функция желчного пузыря. Во всех случаях исчезали явления холестаза. У детей с положительным терапевтическим эффектом рецидивов образования осадка не наблюдалось.

Очевидно, что назначение гепатопротекторов (Гепатосана, Энтеросана), а в случае гипофункции желчного пузыря Фламина на фоне базисного лечения урсодезоксихолевой кислотой приводит к нормализации процессов образования желчи, начиная с каналикулярного этапа. Видимо, этим и обусловлено длительное отсутствие рецидивов камнеобразования после их успешного литолиза. Скорее всего у детей с ЖКБ и билиарным сладжем успех лечения обусловлен взаимосвязанными эффектами Гепатосана, Энтеросана и урсодезоксихолевой кислоты на разных этапах формирования и транспорта желчи. Когда пул желчи представлен нетоксичной желчной кислотой,

происходит нормализация дуктулярного этапа формирования желчи. В то же время одновременное назначение Гепатосана и Энтеросана способствует нормализации образования желчи на каналикулярном и пузырном этапах, что и определяет впоследствии эффективность такой комбинации лекарственных средств. В связи с этим применение гепатопротекторов у детей с ЖКБ и осадком в желчном пузыре патогенетически обосновано.

Заключение

Результаты наблюдений показывают, что использование гепатопротекторов при заболеваниях билиарного тракта патогенетически обосновано. Эффективными и безопасными считаются Гепатосан и Энтеросан. Лекарственные средства хорошо переносятся, не имеют возрастных ограничений, могут быть рекомендованы для внедрения в широкую педиатрическую практику. ☉

Литература

1. Бельмер С.В., Хавкин А.И. Детская гастроэнтерология. Руководство на компакт-диске. М., 2001.
2. Гринбергер Н., Иссельбахер К. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Книга вторая. М.: Практика, 2002. С. 2073–2075.
3. Жуков Н.А., Ахмедов В.А., Турилова Н.С. Сфинктер Одди, причины и механизмы нарушения его функции // Российский гастроэнтерологический журнал. 2000. № 2. С. 55–58.
4. Канн В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6. № 7. С. 460–472.
5. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Холепатии у подростков. Руководство для врачей. М., 2003.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения у детей. Руководство для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003.
8. Smith C.R., Oshio C., Miyairi M. et al. Coordination of the contractile activity of bile canaliculi. Evidence from spontaneous contractions in vitro // Lab. Invest. 1985. Vol. 53. № 3. P. 270–274.
9. Kirchoff R., Beckers C., Kirchoff G.M. et al. Increase in choleresis by means of artichoke extract // Phytomedicine. 1994. Vol. 1. № 2. P. 107–115.
10. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Современные достижения в изучении холелитиаза. Детская гастроэнтерология / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М., 2002.

Hepatoprotectors in a Combination Therapy of Cholelithiasis in Children

L.A. Kharitonova

Russian State Medical University

Contact person: Lyubov Alekseyevna Kharitonova, luba2k@mail.ru

The paper is dedicated to a pathogenetically justified need for using hepatoprotectors in children with cholelithiasis. A special attention was paid to a personal experience of applying hepatoprotectors in pediatric practice. Hepatoprotectors were justified to be chosen by considering their mode of action. Benefits of using hepatoprotectors with metabolic action were demonstrated upon cholelithiasis in children.

Key words: cholelithiasis, hepatoprotectors, children



Ежегодный Международный Форум Питание и здоровье

Health & Nutrition

15–16 февраля 2016 года

ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФАРМАЦЕВТИКИ

Председатель организационного комитета

Б.С.Каганов

председатель Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, профессор, член-корреспондент РАН

Соорганизаторы форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- 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 антистарения
- 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 присланы **не позднее 30 декабря 2015 г.** на сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

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!

Регистрационный взнос

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

Регистрационный взнос для физических лиц, оплаченный **до 1 февраля 2016 г.**, составляет 1500 руб., с **1 по 12 февраля 2016 г.** и в дни работы Форума – 2500 руб.

Члены НОД, оплатившие членский взнос за 2015 г., освобождаются от уплаты регистрационного взноса

Информацию о вступлении в НОД можно получить на сайте www.congress-pitanie.ru либо в секретариате НОД по адресу: nodinform@gmail.com

On-line оплата с помощью банковской карты
на сайте Форума www.congress-pitanie.ru

Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие в научной программе Форума), e-mail: congress@nadn.ru

Макарова Татьяна Владимировна (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

Карпинская Елена Александровна (регистрационный взнос и тезисы), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



Лечение болезни Крона у детей – помощь маленьким пациентам с большой проблемой

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным иммуно-опосредованным воспалением с сегментарным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона выявляют у детей всех возрастных групп. В последние годы в европейских странах отмечается рост заболеваемости. В рамках XVIII Конгресса педиатров России (Москва, 14 февраля 2015 г.) состоялся симпозиум, на котором прозвучали доклады российских и зарубежных педиатров, гастроэнтерологов, посвященные диагностике и лечению данного заболевания. Эксперты обсудили современные возможности лечения болезни Крона у детей, эффективность и безопасность современной биологической терапии, в частности моноклональных антител, блокирующих фактор некроза опухоли альфа, являющийся ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе заболевания.



Профессор
Е.А. Корниенко

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Ди-реал», главный детский гастроэнтеролог и эндоскопист Санкт-Пе-

Болезнь Крона у детей – большая проблема маленьких пациентов

тербурга, д.м.н., профессор Елена Александровна КОРНИЕНКО посвятила свой доклад вопросам распространенности и лечения болезни Крона (БК) у детей.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последние годы в развитых европейских странах отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По данным Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO), у 10–15% пациентов с ВЗК заболевание начинается в детском возрасте. Заболеваемость (новые случаи в течение года) у подростков составляет 7 на 100 000. Пик заболеваемости у взрослых приходится на возраст 20–29 лет. В большинстве запад-

ных стран распространенность БК среди детей превышает таковую язвенного колита (ЯК).

Последние десять лет наблюдается тенденция к «омоложению» пациентов с ВЗК: число ВЗК с началом в детском возрасте увеличилось в три раза.

Исследования динамики заболеваемости БК в разных возрастных группах на протяжении 20 лет показали, что заболеваемость пациентов в возрасте от 10 до 19 лет увеличилась почти в два раза¹.

По данным российских исследователей, заболеваемость ЯК и БК среди детей г. Санкт-Петербурга за последние десять лет возросла в пять раз, причем БК превалирует. Расчетная заболеваемость в Санкт-Петербурге – 5 на 100 000. Пик заболеваемости БК приходится на подростковый возраст –

¹ Chouraki V., Savoye G., Dauchet L. et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007) // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 10. P. 1133–1142.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

14–15 лет. Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости БК и ЯК в раннем возрасте – у детей до пяти и десяти лет.

БК встречается в любом возрасте, в том числе у детей до года. Поэтому в последней парижской классификации ВЗК (2010 г.) была предложена отдельная возрастная градация А1а «Дети с началом заболевания до десяти лет». После принятия этой классификации изучение течения заболеваний у детей в раннем возрасте показало, что особенно тяжелые формы ВЗК приходится на возраст до пяти лет. Предлагается возрастную группу А1а подразделить на две подгруппы – до пяти лет (очень раннее начало ВЗК) и старше пяти лет. ВЗК в возрасте до одного года называются инфантильными. Выделение этих форм обусловлено их особыми фенотипическими и генотипическими чертами и особенно тяжелым течением. При возникновении симптомов ВЗК в очень раннем возрасте следует также исключить наличие первичного иммунодефицита (интерлейкин (IL) 10, RIL-10, XIAP и др.).

Особую роль при лечении детей с ВЗК играет своевременная диагностика. Диагноз должен основываться на совокупности данных, в том числе оценке клинических проявлений заболевания, результатах лабораторных, эндоскопических и морфологических исследований.

Клинические проявления можно подразделить на несколько синдромов: кишечные симптомы, боли в животе, общие симптомы заболевания, белково-калорийная недостаточность (БКН).

Среди кишечных симптомов особую тревогу вызывает появление крови в стуле. Следует обращать внимание на появление слизи в большом количестве, развитие диареи, тенезмы.

Боли в животе могут быть разного характера: упорные, локализуемые строго в илеоцекальной области, а также меняющиеся, связанные с дефекацией.

Из общих симптомов должны настораживать наличие у пациента анемии, слабости и утомляемости, повышение температуры без видимой причины. Конечно, общими проявлениями серьезного хронического заболевания у ребенка остаются потеря массы тела, отставание в развитии, росте, длительная прогрессирующая БКН, дефицит мышечной массы.

Несмотря на общность клинических проявлений ЯК и БК, необходимо проводить их дифференциальную диагностику. При ЯК фактически в 100% случаев имеет место такой симптом, как кровь и слизь в стуле. Поэтому ЯК легче диагностировать, чем БК, симптомы которой малоспецифичны. По данным наблюдений, наиболее частый симптом БК – упорные боли в животе. Их интенсивность варьирует от незначительных (в начале болезни) до интенсивных схваткообразных, связанных с приемом пищи и дефекацией. Общие симптомы заболевания – диарея, потеря веса, отставание в росте, реже – кровь и слизь в стуле, лихорадка.

Клинические проявления БК у детей могут начинаться с внекишечных симптомов – поражения суставов, узловой эритемы, поражения печени в виде первичного склерозирующего холангита, поражения глаз, афтозного стоматита. Диагноз БК у ребенка устанавливают на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных, инструментальных, морфологических исследований.

Надо отметить, что при проведении лабораторных исследований более чем в 50% случаев повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка и гипопротеинемия отсутствуют у детей с БК. Наиболее значимым лабораторным изменением при БК является дефицит железа (снижение уровня сывороточного железа, ферритина), несмотря на отсутствие анемии в большинстве случаев. Кроме того, у абсо-

лютного большинства больных наблюдается диспротеинемия со снижением уровня альбуминов и повышением уровня альфа-2- и гамма-глобулинов.

В настоящее время в лабораторной практике доступен эффективный дополнительный метод – исследование фекального кальпротектина. Это воспалительный белок – продукт нейтрофильных гранулоцитов, наличие которых в кале свидетельствует о воспалении кишечной стенки. Белок не разрушается ферментами ЖКТ. Исследование фекального кальпротектина значительно превосходит чувствительность показателей уровня С-реактивного белка и СОЭ в оценке активности воспаления. Именно поэтому данный метод следует внедрять в практику здравоохранения на всех уровнях как скрининговый метод, позволяющий дифференцировать воспалительные и невоспалительные заболевания кишечника. Метод можно применять и в целях лабораторного наблюдения за пациентами в динамике, поскольку он дает возможность оценить эффективность терапии и прогнозировать начинающееся обострение.

Ключевым методом диагностики при ВЗК является эндоскопия. Эндоскопия верхних и нижних отделов ЖКТ (при необходимости с биопсией) при БК позволяет подтвердить диагноз и уточнить локализацию поражения. Больным проводят эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, сигмоскопию, по показаниям – осмотр тонкой кишки методом видеокапсульной эндоскопии и энтероскопию. Как известно, БК характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ. Характерным признаком заболевания является сочетанное поражение тонкой и толстой кишки, верхних отделов ЖКТ. При эндоскопическом исследовании у больных БК определяются глубокие афтоидные поражения на фоне нормальной или воспаленной

гастроэнтерология



слизистой оболочки, щелевидные, змеевидные язвы, рельеф булж-ной мостовой, псевдополипоз. При БК могут отмечаться поражение желудка, пищевода, тонкой и толстой кишки, язвы двенадцатиперстной кишки.

При гистологическом исследовании у пациентов с БК выявляют трансмуральную лимфоцитарную инфильтрацию с очаговой лимфоидной гиперплазией и фиброзированием всех слоев кишечной стенки. Гистологические признаки БК характеризуются смешанным характером инфильтрата с разной плотностью в участках, формированием лимфоидных фолликулов в большом количестве, скоплением клеток, преимущественно лимфоцитов, плазмочитов с примесью эозинофилов и нейтрофилов, выявлением эпителиоидно-клеточных гранулем, фиброза стромы.

В 2014 г. были опубликованы обновленные критерии Порто для диагностики БК и ЯК (Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – ESPGHAN). В них представлена характеристика макроскопических и микроскопических признаков нелеченой БК. Среди них типичные и неспецифические признаки БК, которые могут быть обнаружены при установлении диагноза у пациента с БК.

Докладчик отметила, что даже среди методов дополнительной диагностики нет ни одного (кроме выявления гранулем), который мог бы на 100% гарантировать, что у пациента БК. Поэтому клиницист должен помнить, что диагноз БК устанавливается на основании совокупности полученных данных о пациенте, включая результаты лабораторных, эндоскопических, рентгенологических (используются в диагностике стенозов) и ультразвуковых исследований.

Сегодня наиболее широкое распространение получили методы магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) с предварительным заполнением кишечника жидкостью – гидроМРТ и гидроКТ. ГидроМРТ позволяет с высокой достоверностью оценить толщину стенки, наличие межкишечных абсцессов, стенозов, выпотов. Эти методы расширили возможности диагностики поражения тонкой кишки и осложнений БК на ранней стадии.

Таким образом, в клинической практике при подозрении на БК необходимо использовать определенный алгоритм диагностики. Он включает прежде всего проведение эндоскопического исследования методами эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии со ступенчатой биопсией. Если согласно полученным данным симптомы сомнительны, но исключить БК нельзя, следующим этапом должно стать исследование фекального кальпротектина. При выявлении в ходе эндоскопических исследований небольших неспецифических изменений большим показано проведение гидроКТ или гидроМРТ. В отсутствие изменений подозрения на диагноз БК снимаются. Конечно, желательно, чтобы больные с подозрением на БК проходили обследование в специализированных медицинских центрах, где имеются широкие диагностические возможности и используются современные методы лечения.

По локализации воспалительного процесса у больных БК выделяют терминальный илеит (L1), изолированное поражение толстой кишки (L2), комбинированное поражение толстой и тонкой кишки (L3) и поражение верхних отделов ЖКТ (L4). У детей доминируют сочетанные поражения толстой и тонкой кишки (L3). Однако, по нашим данным, у 27% детей встречается поражение подвздошной

кишки (L1), поэтому при проведении колоноскопии чрезвычайно важна интубация баугиниевой заслонки с проведением ретроградной илеоскопии. В 30% случаев, особенно в раннем возрасте, у детей с БК обнаруживается поражение только толстой кишки (L2) и примерно в 15% поражение верхних отделов ЖКТ (L4). Установление диагноза при поражениях верхнего отдела основано на гистологическом обнаружении типичных проявлений. При подозрении на БК в отсутствие типичных визуальных изменений при эндоскопическом исследовании необходимо выполнять ступенчатую биопсию из всех доступных отделов ЖКТ.

Локализация БК у детей в раннем и старшем возрасте различна. В раннем возрасте доминируют изолированные поражения толстой кишки, в старшем могут изолированно наблюдаться поражения подвздошной кишки. Но в любом возрасте у детей с БК преобладают сочетанные поражения тонкой и толстой кишки.

Как показывают результаты исследования с участием большого количества европейских пациентов, в ранней возрастной группе, как правило, преобладает поражение толстой кишки, впоследствии начинают преобладать сочетанные поражения тонкой и толстой кишки. У детей старшего возраста может иметь место исключительно илеоцекальная локализация².

В раннем возрасте наблюдаются более тяжелые формы БК, сложные по диагностике. При эндоскопических исследованиях выявляют доминирующие поражения толстой кишки, схожие с таковыми при ЯК. Особенности проявлений БК в раннем возрасте могут быть высокая лабораторная активность, быстрая анемизация, потеря белка с калом, гипоальбуминемия, задержка роста. Антитела к *Saccharomyces cerevisiae*,

² De Bie C.I., Paerregaard A., Kolacek S. et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 378–385.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

являющиеся иммунологическим маркером при подозрении на БК, обнаруживаются не более чем в 10% случаев у детей раннего возраста. Нередко из-за сходства БК и ЯК в этой возрастной группе устанавливают первичный диагноз недифференцированного колита. Цель терапии ВЗК – достижение и сохранение ремиссии без применения глюкокортикостероидов (ГКС), заживление слизистой оболочки кишечника, а также улучшение качества жизни пациентов. Более тяжелое течение ВЗК в детском возрасте требует более интенсивной терапии.

В дальнейшем у детей по сравнению со взрослыми наблюдается более быстрое прогрессирование течения БК с развитием разных вариантов осложнений (пенетрирующая или стриктурирующая форма). Риск первой резекции кишечника при неадекватной терапии отмечается через пять лет у 34% пациентов³.

После первой атаки БК может протекать в латентной форме – без выраженных симптомов, но с продолжающимся воспалением в кишечнике. У ребенка могут быть повышены показатели воспаления С-реактивного белка и кальпро-

тектина. Повышенный уровень С-реактивного белка при латентном течении БК значительно увеличивает риск госпитализации и вероятность развития осложнений.

В заключение профессор Е.А. Корниенко подчеркнула, что последствиями позднего и неадекватного контроля за течением БК могут быть необратимые повреждения ЖКТ у детей. Ранняя активная терапия БК помогает избежать быстрого прогрессирования заболевания, добиться не только клинической, но и полной морфологической и лабораторной ремиссии.

Оптимальное использование биологической терапии у детей с болезнью Крона

Руководитель отделения гастроэнтерологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей, д.м.н., профессор Александр Сергеевич ПОТАПОВ рассказал о применении методов биологической терапии у детей с БК.

До появления биологических препаратов цели терапии ВЗК были достаточно скромные – достижение и поддержание симптоматической ремиссии, лечение рецидивов. В последние годы произошла эволюция этих целей. Качественно новый подход к лечению с применением биологических препаратов ознаменовался расширением терапевтических возможностей, в том числе достижением устойчивой бесстероидной ремиссии у больных ВЗК. Сегодня доказано, что ГКС не приводят к заживлению слизистой оболочки и характеризуются множеством побочных эффектов. Достижение бесстероидной ремиссии, полное заживление слизистой оболочки способствуют снижению риска

осложнений и числа операций и госпитализаций.

Селективное действие ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа делает препараты этой группы более безопасными по сравнению с ГКС.

В России разрешены два препарата ингибиторов ФНО-альфа для лечения БК – инфликсимаб (25% мышинового белка в варибельном участке) и адалимумаб, представляющий собой антитела, белковые последовательности которых полностью идентичны человеческим. Основной критерий оценки эффективности терапии – педиатрический индекс активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI). В настоящее время PCDAI считается одним из наиболее обоснованных и часто используемых индексов для оценки активности воспаления в клинических исследованиях у детей с БК. Он включает жалобы на боли в животе, частоту и консистенцию стула, общее самочувствие, данные физикального обследова-



Профессор
А.С. Потанов

ния: перианальные проявления, наличие внекишечных проявлений, параметры линейного роста (соответствие массы тела, роста), а также лабораторные показатели: гематокрит, СОЭ, уровень сывороточного альбумина.

PCDAI ≤ 10 баллов расценивается как ремиссия, 11–30 баллов – легкое течение, > 30 баллов – среднетяжелое/тяжелое течение БК⁴.

В 2007 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного открытого исследования REACH, посвященного оценке эффективности и безопасности инфликсимаба у детей с БК. В исследовании участвовало 112 паци-

³ Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J. et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1106–1113.

⁴ Hyams J.S., Mandel F., Ferry G.D. et al. Development and validation of Pediatric Crohn's disease activity index // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1991. Vol. 12. № 4. P. 439–447.



ентов со среднетяжелой/тяжелой БК. Инфликсимаб вводили всем пациентам в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделе. На 10-й неделе дети были рандомизированы на две группы: пациенты первой группы получали препарат в дозе 5 мг/кг каждые восемь недель, пациенты второй – каждые 12 недель. Клинический ответ (снижение PCDAI ≥ 15) на 10-й неделе наблюдали у 99 (88%) из 112 детей, клиническая ремиссия БК (PCDAI < 10) имела место у 66 (58,9%) детей. На 54-й неделе у 33 (63,5%) пациентов первой группы отмечался ответ на проводимую терапию. Клиническая ремиссия была диагностирована у 55,8% детей. Показатели эффективности оказались достоверно ниже во второй группе. Данное исследование позволило выбрать оптимальную схему введения инфликсимаба у детей с БК⁵.

Клиническая разработка адалимумаба (Хумира®) для лечения БК у детей проводилась немного позднее. Период полувыведения препарата – 12–14 дней. Он назначается в виде подкожных инъекций с интервалом две недели, что позволяет обеспечивать стабильную сывороточную концентрацию препарата. В нашей стране адалимумаб зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориагического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, БК у взрослых и детей. В странах Европейского Союза препарат также применяется при аксиальном спондилоартрите и язвенном колите. В настоящее время накоплен обширный клинический опыт применения адалимумаба. Отмечено, что число пациентов,

получающих лечение препаратом при всех показаниях по всему миру, приближается к миллиону.

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования IMAgINE. В нем участвовали дети в возрасте от шести до 17 лет со среднетяжелой/тяжелой БК, лечение которых ГКС и/или иммуносупрессорами оказалось неудачным. Кроме того, в исследование включались пациенты после предшествующего применения анти-ФНО-препаратов (потеря эффективности и/или непереносимость инфликсимаба). В исследовании оценивали эффективность и безопасность двух дозовых режимов адалимумаба для поддержания клинической ремиссии БК. После индукционного курса в открытом режиме – 80/40 мг при массе тела менее 40 кг или 160/80 мг при весе 40 кг и более – была проведена рандомизация на две группы. Стандартная доза составляла 40 или 20 мг каждые две недели при массе тела ≥ 40 и < 40 кг соответственно и малая – 20 или 10 мг каждые две недели при массе тела ≥ 40 и < 40 кг соответственно. Основную оценку проводили на 26-й и 52-й неделе от начала лечения⁶.

После введения индукционной дозы адалимумаба отмечался быстрый и выраженный клинический ответ: на 4-й неделе в группе 160/80 мг 86 и 71% пациентов достигли клинического ответа среди «био-наивных» и детей, уже получавших анти-ФНО, соответственно ($p=0,036$), в группе 80/40 мг – 83 и 85% соответственно⁷.

Клинический ответ и ремиссия чаще регистрировались в группе больных, ранее не получавших биологической терапии. На 26-й неделе частота клинической

ремиссии составила 21,9 и 18,8% среди пациентов, получавших предшествующее лечение анти-ФНО в группе малой и стандартной дозы соответственно, и 37,5 и 62,8% – среди «био-наивных» пациентов в группах малой и стандартной дозы соответственно⁶.

Докладчик отметил, что сравнивать эффективность инфликсимаба и адалимумаба у детей с БК на основании результатов исследований REACH и IMAgINE не представляется возможным из-за различий как в дизайне этих исследований, так и в исходных характеристиках включенных в них пациентов.

В исследовании адалимумаба участвовали как «био-наивные» пациенты (56%), так и уже получавшие предшествующее неудачное лечение инфликсимабом (44%). Пациенты с БК, лечение которых одним из анти-ФНО претерпело неудачу (потеря эффективности и/или отмена вследствие непереносимости), считаются более трудной для лечения группой. Кроме того, в исследовании адалимумаба пятая часть включенных пациентов имела исходно открытые свищи.

Отмечается, что при назначении в качестве анти-ФНО-терапии адалимумаба либо инфликсимаба можно рассчитывать на их сопоставимую эффективность. Тем не менее лечение адалимумабом имеет ряд существенных преимуществ:

- удобство введения (подкожная форма не требует премедикации и многочасового наблюдения в стационаре);
- эффективность не зависит от сопутствующего приема иммуносупрессора⁸ (это актуально

⁵ Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. № 3. P. 863–873.

⁶ Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J. et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. № 2. P. 365–374.

⁷ Kierkus J., Crandall W., Hyams J.S. et al. Early response to treatment with adalimumab in children with moderately to severely active Crohn's disease: results from imagine 1 // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1. № 1. Suppl. P. A530.

⁸ Jones J.L., Gilaad G.K., Peyrin-Biroulet L. et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. № 5. Suppl. 1. P. S179.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

у пациентов с непереносимостью тиопуринов, а также с учетом повышения риска развития лимфом и тяжелых инфекций при комбинации лечения анти-ФНО с тиопуринами);

- отсутствие риска инфузионных реакций.

Отмена пациентам с БК препаратов ГКС – один из критериев эффективности терапии. На 26-й неделе лечения адалимумабом отменили прием ГКС 84,8% пациентам, получавшим стандартную дозу адалимумаба. У 33,3% достигнута бесстероидная ремиссия.

Как известно, одним из тяжелых осложнений БК является формирование свищей. Результаты исследования показали высокую эффективность адалимумаба: к 26-й неделе лечения заживление свищей отмечалось у 67% «био-наивных» пациентов, получавших стандартные дозы препарата, и у 17% пациентов, ранее получавших лечение анти-ФНО⁹.

В исследовании CHARM у взрослых пациентов с БК показано, что поддерживающая терапия адалимумабом снижает частоту госпитализаций и хирургических вмешательств в течение года¹⁰.

Профессор А.С. Потапов отметил, что, чем раньше начата терапия ингибиторами ФНО, тем она эффективнее и соответственно больше пользы для пациента можно извлечь от лечения.

В исследовании изучали преимущества раннего назначения терапии ингибиторами ФНО у детей с БК, сравнивали влияние терапии препаратами анти-ФНО, иммуносупрессорами и отсутствие иммуноотерапии в отношении частоты бесстероидной ремиссии к концу года терапии. Результаты исследо-

вания продемонстрировали, что назначение терапии ингибиторами ФНО в течение трех месяцев после установления диагноза приводит к достоверному повышению частоты бесстероидной ремиссии как по сравнению с отсутствием иммуноотерапии, так и по сравнению с назначением иммуносупрессоров¹¹.

В 2014 г. ECCO совместно с ESPGHAN принят Консенсус по диагностике и лечению БК у детей. В консенсусе рассмотрены новые подходы к терапии БК у детей с учетом результатов последних клинических исследований. Так, наряду с сохранением предыдущих рекомендаций по назначению анти-ФНО-терапии при стероидной резистентности БК, рефрактерности к лечению иммуносупрессорами рассматривается применение препаратов биологической терапии при неблагоприятном течении БК в качестве препаратов первой линии. Очевидно, что такой подход может улучшить течение заболевания.

Предикторами неблагоприятного течения заболевания у детей с БК, требующими раннего применения препаратов анти-ФНО, являются глубокие язвы слизистой оболочки кишечника, обширное поражение тонкой кишки, выраженная задержка роста, тяжелый остеопороз, стриктурирующий и/или пенетрирующий фенотипы заболевания, тяжелые перианальные проявления, сохранение активного заболевания несмотря на адекватную индукционную терапию¹².

Рекомендованные дозы адалимумаба для лечения БК у детей в возрасте шести лет и старше:

- ✓ при массе тела менее 40 кг – 80 мг стартовая доза (1-й день), 40 мг – вторая (15-й день), далее подде-

рживающее лечение на 29-й день и каждые две недели по 20 мг;

- ✓ при массе тела 40 кг и более – 160 мг стартовая доза, 80 мг на 15-й день, в дальнейшем в зависимости от тяжести заболевания – 40 мг при тяжелой форме БК или 20 мг при среднетяжелой форме каждые две недели.

При терапии ингибиторами ФНО важно учитывать побочные эффекты, прежде всего риск развития оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза и грибкового поражения. При лечении больных БК препаратами анти-ФНО обязательны контроль и профилактика в отношении риска развития инфекций. Обратите внимание: согласно данным исследований, частота тяжелых инфекций увеличивается при одновременном применении анти-ФНО с ГКС и иммуносупрессорами. Для снижения риска инфекций следует избегать длительных и повторных курсов ГКС-терапии.

Подводя итог сказанному, докладчик отметил, что сегодня терапия препаратами анти-ФНО – неотъемлемый компонент лечения БК у детей. Новый препарат адалимумаб (Хумира®) применяется при неэффективности и/или непереносимости препаратов стандартной терапии. Наибольшую пользу от назначения адалимумаба можно ожидать у биологически «наивных» пациентов по сравнению с пациентами, которые уже получали неудачное лечение анти-ФНО. Раннее назначение анти-ФНО можно рассматривать у детей с факторами риска неблагоприятного течения БК. Выбор монотерапии анти-ФНО или сочетания анти-ФНО с иммуносупрессором должен быть взвешенным с учетом оценки потенциального риска и эффективности лечения.

гастроэнтерология

⁹ Ruemmele F, Rosh J, Colletti R.B. et al. Efficacy of adalimumab for treatment of perianal fistula in children with moderately to severely active Crohn's disease: results from imagine 1 // United Eur. Gastroenterol. J. 2013. Vol. 1. № 1. Suppl. P. A16.

¹⁰ Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J. et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 5. P. 1493–1499.

¹¹ Walters T.D., Kim M.O., Denson L.A. et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 383–391.

¹² Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease // J. Crohns Colitis. 2014. Vol. 8. № 10. P. 1179–1207.



Д-р Г. Вереш

Гастроэнтеролог Габор ВЕРЕШ (отдел педиатрии Университета им. Земмельвайса (Semmelweis), Будапешт, Венгрия) представил современный алгоритм лечения БК у детей. Он отметил, что главной целью лечения БК является достижение глубокой ремиссии заболевания, которая заключается в нормализации клинико-лабораторных параметров и полном заживлении слизистой оболочки кишечника. Оценка такого заживления проводится через три – шесть месяцев после начала лечения, способного заживлять слизистую оболочку при БК.

Согласно данным исследований, заживление слизистой оболочки лучше происходит на фоне лечения ингибиторами ФНО (60%), несколько хуже – на фоне приема азатиоприна (50%), плохо – при использовании метотрексата (11%)¹³.

Неотъемлемой частью лечения БК является полное заместительное энтеральное питание (ПЗЭП).

В соответствии с Консенсусом по диагностике и лечению болезни Крона, принятым ЕССО/ESPGHAN, ПЗЭП при БК обладает сопоставимой эффектив-

Современные подходы к лечению болезни Крона у детей

ностью для достижения ремиссии по сравнению с ГКС. ПЗЭП у детей с БК выступает не только в качестве источника нутриентов и энергии, но и в качестве иммуномодулирующего лечения. Для индукции ремиссии ПЗЭП применяется в течение шести – восьми недель. Энтеральное питание позволяет восполнить энергетические и пластические потребности организма, а также обеспечить режим покоя для кишечника, что способствует уменьшению воспалительного процесса и улучшению процесса заживления слизистой оболочки.

При тяжелой форме БК с развитием глубоких кишечных язв, остеопорозом, высоким PCDAI, тяжелыми перианальными поражениями пациентам назначают азатиоприн.

В рандомизированном контролируемом исследовании в группе пациентов с БК, получавших ПЗЭП, в 74% случаев отмечалось заживление слизистой оболочки. Аналогичный показатель в группе больных, принимавших ГКС, достигал только 33%¹⁴.

Докладчик отметил, что через две недели после начала ПЗЭП необходимо оценить эффективность проводимой терапии. В отсутствие эффекта пациента переводят на другую терапевтическую схему.

Эффективность ПЗЭП зависит от локализации воспаления. Так, в ходе исследования у детей с БК в возрасте от восьми до 17 лет при форме L1 ремиссию наблюдали в 92% случаев, при L3 – в 82%, при колитах (L2) – только в 50% случаев¹⁵.

Механизмы действия энтерального питания на состояние кишечника до конца не изучены. Тем не менее известно, что подобное питание активизирует защитные механизмы организма, связанные с восстановлением и поддержанием микрофлоры кишечника. Энтеральное питание способно поддерживать структурную целостность и многостороннюю функцию ЖКТ, обеспечивая сохранение барьера, отделяющего кишечную микрофлору от системной циркуляции. Таким образом, поддерживается нормальное функционирование слизистой оболочки кишечника, что препятствует проникновению бактерий и эндотоксинов через гематокишечный барьер.

Г. Вереш подчеркнул, что в клинической практике энтеральное питание назначается детям с БК в качестве поддерживающей терапии. Ребенку, который получает терапию адалимумабом или перенес хирургическое вмешательство, также показано энтеральное питание для скорейшего заживления слизистой оболочки, укрепления минеральной плотности костной ткани, обеспечения нормального развития. Энтеральное питание пациенту с БК назначают на разных стадиях заболевания. При хорошем состоянии больного питание назначают в течение двух месяцев. По мере улучшения состояния прием энтерального питания постепенно сокращают и больного переводят на нормальное питание.

Ребенку с активной формой БК, которому не подходит ПЗЭП, на-

¹³ Laharie D., Reffet A., Belleannée G. et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 6. P. 714–721.

¹⁴ Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 6. P. 744–753.

¹⁵ Afzal N.A., Davies S., Paintin M. et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 8. P. 1471–1475.

Сателлитный симпозиум компании AbbVie

значают ГКС. Общий период лечения ГКС полной дозой и по мере ее постепенного снижения не должен превышать трех месяцев. У детей с легкой или умеренной формой БК может быть использован будесонид в качестве альтернативы системным ГКС. Важный момент: ГКС не следует применять для поддерживающей терапии у пациентов с БК. При умеренной активности заболевания препаратом первого выбора является преднизолон. Его назначают детям с БК в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день утром. Максимальная суточная доза – 40 мг. Внутривенные ГКС используют при неэффективности пероральных. Доза будесонида – 9 мг. Максимальную дозу препарата 12 мг используют в первые четыре недели терапии для индукции ремиссии. Прием будесонида постепенно прекращают через 10–12 недель. При ГКС-зависимости, а также наличии факторов риска неблагоприятного течения БК больным немедленно назначают азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг массы тела. В ходе венгерского исследования изучали эффективность наращивания дозы азатиоприна в зависимости от возраста и клинической активности ВЗК у детей. Установлено, что 55% пациентов с ВЗК получали терапию азатиоприном в течение года¹⁶. На сегодняшний день эффективным способом лечения ВЗК у детей считается применение биологических препаратов. В ряде исследований доказано быстрое достижение ремиссии пациентами с БК на фоне терапии препаратами анти-ФНО. В исследованиях эффективности инфликсимаба в детской (REACH) и взрослой (ACCENT)

популяциях больных БК показано достижение ремиссии заболевания у 60% детей и почти у 40% взрослых. При этом период от дебюта БК до назначения инфликсимаба у детей составлял два года, у взрослых – восемь лет. Докладчик подчеркнул важность адекватной терапевтической схемы, подразумевающей своевременное назначение необходимых препаратов. Чрезмерная выжидательная тактика при назначении терапии может привести к уменьшению показателей ремиссии БК у больных. Применение ингибиторов ФНО в реальной клинической практике подтверждает их высокую эффективность у детей с БК. В одном из исследований хороший клинический ответ при лечении инфликсимабом отмечался у 70% пациентов¹⁷. В голландском исследовании с участием 53 пациентов с БК, получавших адалимумаб, проанализировали индекс активности заболевания. Показана эффективность адалимумаба в терапии БК. Ремиссия была достигнута у 64% больных после трех месяцев терапии, стабильная ремиссия в течение двух лет – у 50% пациентов¹⁸. Таким образом, препараты биологической терапии рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии при активной форме БК. При свищевых формах заболевания показаны анти-ФНО-препараты в сочетании с хирургическими методами лечения. Г. Вереш отметил, что препараты необходимо вводить в регулярном режиме, непрерывно, иначе возрастает риск побочных эффектов и может утрачиваться эффективность препарата.

Препараты биологической терапии рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии при активной форме болезни Крона. При свищевых формах заболевания показаны анти-ФНО-препараты в сочетании с хирургическими методами лечения

Заключение

Хумира® (адалимумаб) – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело с высокой степенью сродства и специфичностью к ФНО-альфа. ФНО-альфа является одним из наиболее активных провоспалительных цитокинов и ключевым в патогенезе БК. Адалимумаб нейтрализует биологические эффекты ФНО путем блокирования его взаимодействия с рецепторами на поверхности клеток. Эффективность адалимумаба в лечении БК у детей и взрослых изучена в многочисленных исследованиях. Доказано, что применение препарата Хумира® способствует уменьшению признаков и симптомов БК, индукции и поддержанию клинической ремиссии у пациентов со средней и тяжелой БК при неэффективности и/или непереносимости традиционной терапии. В педиатрической практике адалимумаб также показан для лечения идиопатического ювенильного артрита у детей и подростков в возрасте от четырех до 17 лет.

¹⁶ Müller K.E., Lakatos P.L., Arató A. et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013. Vol. 57. № 5. P. 576–582.

¹⁷ De Ridder L., Rings E.H., Damen G.M. et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort // Inflamm. Bowel. Dis. 2008. Vol. 14. № 3. P. 353–358.

¹⁸ Cozijnsen M., Duif V., Kokke F. et al. Adalimumab therapy in children with crohn disease previously treated with infliximab // J. Ped. Gastr. Nutr. 2015. Vol. 60. № 2. P. 205–210.



Мультипробиотик Бак-Сет: инновационные возможности в коррекции кишечного микробиоценоза у детей

Как известно, микробиоценоз кишечника играет важнейшую роль в жизнедеятельности макроорганизма. Изменения в пользу условно патогенной флоры или появление опасных для здоровья ребенка микроорганизмов приводят к развитию негативных симптомов и серьезных заболеваний. Нарушения кишечной микробиоты у детей первого года жизни можно успешно корректировать. Как показали результаты исследований, на фоне применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби восстанавливается активность облигатной толстокишечной микрофлоры в отсутствие нежелательных реакций. Особенности формирования и сохранения кишечной микробиоты у младенцев, эффективности и безопасности мультипробиотиков нового поколения Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте в коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и восстановлении нарушенной микробиоты кишечника у детей раннего возраста был посвящен симпозиум компании «Фармамед» (Москва, 20 октября 2015 г.).



Профессор
И.Н. Захарова

По словам заведующей кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ирины Николаевны ЗАХАРОВОЙ, с появлением новых представлений о микробиоте кишечника термин «дисбактериоз»

Дисбиоз кишечника у детей: лечить или не лечить?

признан устаревшим. Вместо него используют термин «дисбиоз», под которым понимают нарушения микробиоты, приводящие к формированию патологических состояний. Следует отметить, что некоторые врачи продолжают назначать бактериологический анализ кала на дисбактериоз, который в настоящее время подвергается критике. Недостатки культурального анализа, достаточно дорогостоящего, длительного и трудоемкого, состоят прежде всего в низкой информативности, поскольку большинство микроорганизмов в кале некультивируемые. С внедрением метода секвенирования ДНК в 1999 г. (определения нуклеотидной последовательности генов 16S РНК) удалось установить, что только

10% микрофлоры кишечника культивируется.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволил определить, что в кишечнике обитает около 1000 видов микроорганизмов, 99% из которых анаэробные. Их состав существенно отличается от того, который ранее представлялся по данным посева.

В 2008 г. был запущен глобальный проект «Микробиом человека», направленный на расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. На сегодняшний день расшифровано около 3 млн генов, что примерно в 150 раз превышает набор генов человека¹.

По составу микрофлоры людей можно разделить на три энтеротипа, каждый из которых включает

¹ Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464. № 7285. P. 59–65.



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

множество видов бактерий, вне зависимости от места проживания, состояния здоровья или возраста². У первого энтеротипа доминируют грамотрицательные анаэробные палочковидные бактерии семейства *Bacteroidaceae*, у второго – условно патогенные бактерии рода *Prevotella*, у третьего – анаэробные бактерии рода *Ruminococcus*. Следовательно, наличие определенного энтеротипа позволяет прогнозировать особенности обмена веществ и предрасположенность к конкретным заболеваниям.

Кишечная микробиота представляет собой динамически изменяющийся состав микробов, характерных для каждого человека. К факторам, влияющим на становление кишечной микробиоты у младенцев, относят микрофлору матери (вагинальную, кишечную, кожную), способ родоразрешения, гестационный возраст, окружающую среду. Микрофлора плода формируется во второй половине беременности при помощи бактериальной транслокации. Подтверждение тому – *Escherichia coli* и бифидобактерии, обнаруженные на 24-й неделе гестации в желудке, тонкой и толстой кишке плода.

Согласно анализу литературы, заселение кишечника микрофлорой зависит от социального статуса страны. В странах с низким уровнем дохода колонизация кишечника бактериями происходит значительно раньше: практически у всех детей в течение первых дней жизни в стуле обнаруживаются энтеробактерии. В странах с высоким уровнем дохода, например в Швеции, у 25% детей после недельного пребывания в родильном доме энтеробактерии в стуле отсутствуют. В США у 35% детей кишечник не колонизирован в течение первых двух недель жизни. В исследовании, посвященное оценке влияния способа родоразрешения и среды обитания на микробиоту новорожденного, были включены

четыре ребенка, рожденных естественным путем, и шестеро детей, появившихся на свет путем кесарева сечения. Забор образцов флоры с кожи, слизистой оболочки полости рта и влагалища рожениц брали за час до родов, забор образцов флоры с кожи, полости рта и носоглотки – через пять минут после родов, анализ мекония – через 24 часа. Микрофлора младенцев, рожденных естественным путем, была аналогична влагалищной флоре матери с преобладанием *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* и проч. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, доминировали *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp.

В другом исследовании участвовали 24 доношенных ребенка, образцы фекалий которых были собраны в четырехмесячном возрасте. Состав микробиоты изучали методом ПЦР. Согласно полученным данным, в микробиоте детей, рожденных естественным путем, доминировали *Bifidobacterium*, *Firmicutes* и др. У детей, рожденных путем кесарева сечения, отмечалось недостаточное количество *Bacteroides*, а у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, – особенно низкое бактериальное разнообразие.

Методом ПЦР изучали образцы стула у недоношенных детей с сепсисом и без него. Данные показали, что меконий у младенцев нестерилизован, с преобладанием *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriales*. У детей с развившимся сепсисом сначала наблюдалось низкое разнообразие микробных сообществ, затем – преобладание стафилококков. У здоровых детей микробное сообщество было более разнообразным с преобладанием *Clostridium*, *Klebsiella*, *Veillonella*. Исследователи пришли к выводу, что у детей с очень низкой массой тела при рождении меконий нестерилизован, у новорожденных с поздним сепсисом менее разнообразно микробное сообщество, поэтому

длительный прием антибиотиков губителен и еще больше снижает микробное разнообразие.

Наличие условно патогенной флоры в кишечнике способствует не только стимуляции иммунной системы, но в ряде случаев может сопровождаться появлением признаков воспаления слизистой оболочки кишечника. Одним из возможных маркеров такого воспаления может быть уровень кальпротектина в кале. J.M. Rhoads и соавт.³ показали, что у детей с кишечными коликами уровень кальпротектина в два раза выше, чем у детей контрольной группы. N. Kapel и соавт.⁴ установили, что уровень кальпротектина у доношенных и недоношенных детей к четырем-пяти месяцам жизни снижается до нормальных значений. Микрофлора кишечника выполняет защитную, пищеварительную, детоксикационную и антиканцерогенную функции. Она участвует в синтезе витаминов, регуляции обмена холестерина. Уже не подвергается сомнению тот факт, что, чем более разнообразна микробиота кишечника младенца, тем более здоровым он будет.

Безусловно, выбор пробиотика при дисбиотических нарушениях у детей должен основываться на принципах доказательной медицины. На сегодняшний день известно пять пробиотиков с доказанной эффективностью: *Bifidobacterium longum*, *B. lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei* и *L. reuteri*. Кроме того, продолжают исследования по использованию определенного штамма в лечении конкретной болезни. В протокол ведения детей с острым гастроэнтеритом Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и детских нутрициологов (2014) вошли четыре штамма микроорганизмов: *Saccharomyces boulardii*, *L. rhamnosus* (LGG), *L. acidophilus* LB и *L. reuteri*. При антибиотикоассоциированной

гастроэнтерология

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

³ Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J. et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic // J. Pediatr. 2009. Vol. 155. № 6. P. 823–828.

⁴ Kapel N., Campeotto F., Kalach N. et al. Faecal calprotectin in term and preterm neonates // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010. Vol. 51. № 5. P. 542–547.



IV Всероссийская научно-практическая конференция по детской гастроэнтерологии и нутрициологии

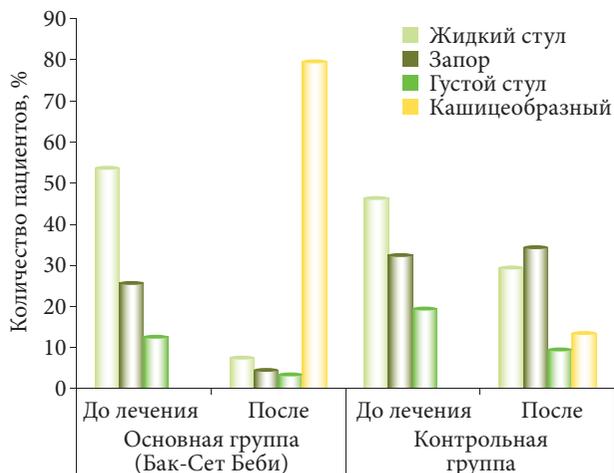


Рис. 1. Характеристика стула в группах до и после коррекции

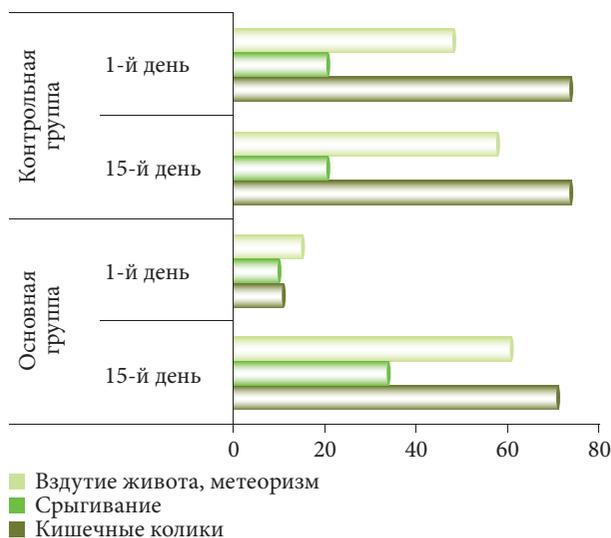


Рис. 2. Динамика симптомов функциональных нарушений ЖКТ до и после коррекции

диарею применяются *S. boulardii*, *L. rhamnosus* (LGG), а при непереносимости лактозы – *Streptococcus thermophilus*.

Особый интерес у специалистов вызывают мультиштаммовые пробиотические препараты, оказывающие комплексное действие при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей раннего возраста. Одним из представителей мультиштаммовых пробиотиков является

Бак-Сет Беби. Это пробиотик нового поколения, созданный в Великобритании и зарегистрированный в России. В его состав входят *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*, а также фруктоолигосахариды в качестве пребиотиков.

Все штаммы, входящие в состав препарата, имеют оригинальное происхождение, включены в перечень европейского качества, что доказывает высокий уровень безопасности. Исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH=2 в течение двух часов продемонстрировали высокую жизнеспособность. С. Charman и соавт.⁵ доказали, что в отличие от отдельных штаммов мультиштаммовые пробиотики характеризуются более высокой антимикробной активностью (p<0,05).

В Московском амбулаторно-поликлиническом центре № 133, являющемся клинической базой кафедры педиатрии РМАПО, было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование клинической эффективности мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби. В исследовании участвовали 45 детей (от рождения до одного года) с функциональными нарушениями ЖКТ, развившимися при переходе на искусственное питание или при введении прикорма. Основную группу составили 30 детей (средний возраст 3,28±0,29 месяца), которые получали пробиотик Бак-Сет Беби по одному саше один раз в день за 15 минут до еды в течение 14 дней. В группу плацебо вошли 15 детей (средний возраст 3,39±0,32 месяца). Длительность наблюдения составила 21 день.

Результаты исследования показали хорошую клиническую эффективность мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Беби в купировании функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста. В начале наблюдения у половины детей ос-

новной группы стул был жидкий, водянистый. У 26% детей самостоятельный стул отсутствовал. Через две недели от начала приема пробиотика Бак-Сет Беби у детей основной группы отмечалась выраженная положительная динамика – у 80% детей стул стал кашицеобразным. У 86,6% детей группы плацебо нарушения характера стула сохранялись (рис. 1).

Оценка динамики симптомов функциональных нарушений ЖКТ до и после коррекции показала, что в основной группе проявления кишечных колик были купированы у 86% детей, срыгивания – у 70%, метеоризм – у 78%. В то же время в группе плацебо положительная динамика в отношении срыгивания, вздутия и колик была выражена незначительно (рис. 2).

Результаты оценки состояния микробиоты кишечника, в частности динамика лабораторных показателей на основании общего содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), продемонстрировали наличие резкой активизации анаэробных микроорганизмов, продуцирующих пропионовую и масляную кислоту (1-й тип), активизацию аэробных микроорганизмов, продуцирующих в основном уксусную кислоту, представителей факультативной микрофлоры (2-й тип). В группе плацебо изменения были выражены незначительно.

«Оценка значений анаэробного индекса показала увеличение продуктов токсичных форм кислоты вследствие активизации условно патогенной флоры. Эффект на продукцию нашими условно патогенными микроорганизмами соответствующих КЖК был в целом положительный», – пояснила профессор И.Н. Захарова. Изменения уровня изо кислот свидетельствовали, с одной стороны, о тенденции к нормализации процессов протеолиза, с другой – о естественной элиминации оста-

⁵ Chapman C.M., Gibson G.R., Rowland I. In vitro evaluation of single- and multi-strain probiotics: Inter-species inhibition between probiotic strains, and inhibition of pathogens // Anaerobe. 2012. Vol. 18. № 4. P. 405–413.

Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

точных микроорганизмов на фоне коррекции.

На основании полученных результатов были сформулированы следующие выводы:

- пробиотик Бак-Сет Беби – эффективное средство для коррекции нарушений кишечной микробиоты у детей первого года жизни;

- применение пробиотика Бак-Сет Беби способствует восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры, в частности бифидо- и лактобактерий, за счет изменения видового состава микроорганизмов, характеризующегося снижением активности факультативных и ос-

таточных анаэробных (при 1-м типе) и аэробных (при 2-м типе) популяций микрофлоры, а также восстановления внутрипросветной среды обитания;

- при использовании пробиотика Бак-Сет Беби не зарегистрировано нежелательных явлений или признаков непереносимости.

Место мультиштаммовых пробиотиков в педиатрической практике

Микробная экология – наука, изучающая взаимоотношения микроорганизмов. Медицинская микробная экология является одним из ее разделов. По мнению д.м.н., профессора, заведующей кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Любови Алексеевны ХАРИТОНОВОЙ, микробиология кишечника в этом плане представляет особый интерес.

ЖКТ считается одной из наиболее сложных экосистем организма человека. С одной стороны, нарушение функции органов сопровождается изменением состава микрофлоры, с другой – качественный и количественный состав самой микрофлоры определяет характер биохимических процессов. Роль микрофлоры кишечника заключается в обеспечении резистентности к инфекциям, выработке антибиотических веществ (лактолин, лактоцидин, ацидофилин), создании кислой среды, активации клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа GALT-системы и селективной стимуляции лимфатического аппарата. Микрофлора кишечника участвует во всех видах обмена – жировом, белковом, кислотном, витаминном. Она регулирует микроэлементный баланс и иммунную систему, выполняет детоксикационную функцию. Нарушение микробиологии кишечника сопровождается снижением общей иммунологической резистентности, развитием аллергичес-

ких реакций, формированием патогенных клонов бактерий и транслокацией бактерий с развитием эндогенных инфекционных процессов, вплоть до гнойно-септических. Формирование микробиологии кишечника ребенка начинается во внутриутробном периоде. На этот процесс влияет генетически детерминированная толерантность к индигенной микрофлоре, сформированной внутриутробно, а также колонизационная резистентность к ауто- и аллохтонным микроорганизмам матери. В процессе формирования микрофлоры кишечника кроме иммунной системы особую роль играют антимикробный эффект секретов желудка, состав и количество муцинов, напряженность кислорода по толщине биопленки, скорость обновления, созревания и метаболизма мукозного эпителия. Установлено, что наиболее высокая активность бета-галактозидазы присуща молочнокислым бактериям штамма *L. acidophilus* LA-1, которые способны сами по себе продуцировать лактазу – фермент, расщепляющий лактозу. Но лактаза микробного происхождения, которая накапливается в йогуртах и других кисломолочных продуктах в процессе их изготовления, лишь в незначительной степени помогает утилизировать повышенные концентрации лактозы, поступающей с пищей. От того, насколько кишечная стенка способна вырабатывать фермент лактазу, также зависит состояние микрофлоры кишечника.



Профессор
Л.А. Харитонова

На сегодняшний день накоплен большой опыт коррекции микробиоценоза у детей с помощью средств, влияющих на разные звенья этиопатогенеза дисбиозов, в том числе пробиотиков. Однако надо помнить, что пробиотики не обладают колонизационной резистентностью, несмотря на то, что их капсульные формы обеспечивают активность при прохождении кислотного барьера желудка и их штаммы отобраны из микрофлоры человека. Пробиотики оказывают быстрый терапевтический эффект, элиминируются из кишечника в течение трех – семи дней. Поэтому длительная пробиотическая терапия не предотвращает риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей даже через шесть месяцев после перенесенной инфекции. Применение пробиотиков с антибактериальными препаратами вовсе нецелесообразно. Антибиотики значительно снижают колонизационную резистентность пробиотиков и ускоряют их элиминацию. Возможность развития инфекционных процессов обусловлена штаммами, входящими в состав пробиотиков. Чрезмерная

IV Всероссийская научно-практическая конференция
по детской гастроэнтерологии и нутрициологии

гастроэнтерология

иммунная стимуляция (сенсibilизация) лимфатического аппарата кишечника нередко ухудшает состояние ребенка. Кроме того, за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности, могут формироваться новые клоны бактериальных штаммов.

Перечисленных недостатков лишены мультиштаммовые пробиотики, содержащие ацидофильные лактобактерии, в частности мультипробиотик Бак-Сет Форте. Это единственный мультипробиотик, содержащий 14 штаммов пробиотических бактерий, устойчивых в кислой среде желудка, усиливающих и дополняющих действие друг друга. В одной капсуле Бак-Сет Форте содержатся 2 млрд живых бактерий. Мультиштаммовый пробиотик нового поколения Бак-Сет Форте предназначен для взрослых и детей с трех лет. Профессор Л.А. Харитоновна представила первые результаты углубленного клинического исследования эффективности, переносимости и безопасности препарата Бак-Сет Форте в педиатрической практике. Целью мультицентрового плацебоконтролируемого исследования стала оценка влияния мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Форте на состояние кишечной микрофлоры и клиническую картину у детей с атопическим дерматитом, запорами и диареей.

В исследовании участвовали 120 детей в возрасте от четырех до 12 лет. Методом случайной выборки они были разделены на пять групп. В первую основную группу вошли 30 детей с диареей на фоне приема антибиотиков, ротавирусной инфекцией, синдромом мальабсорбции, во вторую основную группу – 30 детей с расстройством стула (запором) на фоне смены рациона питания, в третью основную группу – 30 детей с атопическим дерматитом легкой и средней степени. Первую группу плацебо составили 15 детей с функциональными кишечными нарушениями после перенесенных острых кишечных инфекций, вторую группу плацебо – 15 детей с атопическим дерматитом.

Дети трех основных групп помимо базисной терапии получали пробиотик Бак-Сет Форте по одной капсуле один раз в день перед завтраком в течение 14 дней. Дети двух групп плацебо помимо базисной терапии получали плацебо по одной капсуле один раз в день перед завтраком в течение 14 дней. Родителям всех детей были даны подробные рекомендации по правильному питанию и режиму, контролю за стулом.

Обследование включало три визита: первый – скрининговый, второй – рандомизация, выдача препарата/плацебо, нулевой день терапии, третий – через 14 дней от начала приема Бак-Сет Форте, через 15 дней после первого визита. До начала исследования и после него всем детям бесплатно проводились общеклинические исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) пищеварительного тракта, расширенное исследование кала на дисбиоз в Московском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

Результаты показали, что практически по всем клиническим симптомам после приема Бак-Сет Форте наблюдалась положительная динамика – от 80 до 100% во всех трех основных группах. У детей с запорами клинический эффект наступал в первые сутки от начала приема препарата. Более чем у половины детей с атопическим дерматитом на протяжении первой недели приема Бак-Сет Форте исчезали общие симптомы, нивелировались сыпь, шелушение, купировался кожный зуд.

Копрологическое исследование показало положительную динамику со стороны примесей в стуле (слизь, кровь) – от 70 до 100%. Примерно в пять раз снизился уровень лейкоцитов, в десять раз – содержание нейтрального жира, в 1,5 раза – жирных кислот и внутриклеточного крахмала. Это свидетельствовало о нормализации процессов пищеварения и нивелировании воспалительного процесса в стенке кишечника. Наиболее значимыми были изменения со стороны условно патогенной микрофлоры. Обращало

на себя внимание постепенное купирование диареи, в среднем на третьи – пятые сутки при ротавирусной инфекции и в первые сутки у детей с хронической диареей, обусловленной пищевой непереносимостью. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволило говорить о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте Бак-Сет Форте. Ключевым результатом стала подтвержденная максимальная клиническая эффективность мультипробиотика Бак-Сет Форте, заключающаяся в нивелировании запоров и хронической диареи с первого дня применения, подавлении атопических и воспалительных реакций.

В подтверждение сказанного профессор Л.А. Харитоновна привела пример из собственной клинической практики.

Больная К., пять лет.

Клиническая картина: с рождения неустойчивый стул, обильный, пенистый, зловонный, с примесью слизи и прожилками крови. Последний год диарея отмечалась каждые два месяца, длительность – две-три недели. Появился гемоколит. Больная за год похудела на 5 кг.

Объективно: дефицит массы тела – 20%. Органы без особенностей. Печень и селезенка не увеличены.

При обследовании исключены целиакия, лактазная недостаточность, непереносимость белка коровьего молока, экзокринная недостаточность поджелудочной железы. При колоноскопии выявлены признаки язвенного колита в илеоцекальной области.

Лечение: назначена специфическая терапия. Состояние улучшилось, но явления метеоризма и кишечных колик сохранялись.

К терапии добавили пробиотик Бак-Сет Форте по одной капсуле один раз в день перед завтраком в течение 14 дней. В течение суток от начала приема пробиотика у пациентки нормализовался стул, исчезли колики и метеоризм, появился аппетит. Еще два раза пациентке назначали курс лечения пробиотиком Бак-Сет Форте.



Сателлитный симпозиум компании «Фармамед»

Всего в течение месяца было проведено три курса терапии мультипробиотиком Бак-Сет Форте. В итоге у пациентки полностью нормализовался стул, она прибавила в весе 2 кг, признаки обострения колита исчезли.

Опираясь на клинический опыт и результаты наблюдательно-

го исследования, профессор Л.А. Харитоновна констатировала: «У наблюдаемых детей имели место выраженные нарушения микроэкологии кишечника с клиническими проявлениями. После назначения пробиотика Бак-Сет Форте отмечалось не только восстановление микроэкологии,

но и купирование клинических симптомов в отсутствие побочных эффектов». В заключение она отметила, что хорошая эффективность и переносимость мультипробиотика Бак-Сет Форте позволяют рекомендовать его для внедрения в широкую педиатрическую практику.

Эффективность Бак-Сет Форте. Клинические случаи

Успешный опыт применения мультиштаммового пробиотика Бак-Сет Форте у детей с функциональными расстройствами ЖКТ ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Российской национальной исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Татьяна Викторовна КУЧЕРЯ продемонстрировала на двух примерах из собственной практики.

Пациентка Настя, четыре с половиной года.

Анамнез жизни: родилась от первой беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, с угрозой невынашивания в первом триместре и токсокозом в третьем триместре. Роды срочные в 40 недель. Вес при рождении – 3680 г, рост – 53 см, состояние после рождения – 8/9 баллов по шкале Апгар. Приложена к груди в родовом зале. Привита по возрасту. Состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом «хронический пиелонефрит».

Анамнез заболевания: за шесть месяцев до обращения к специалисту у девочки обострился хронический пиелонефрит – получила два курса антибактериальной терапии (Амоксиклав, Супракс), затем в течение двух месяцев – уросептики (Фурамаг, Канефрон Н). После курса терапии появился стойкий запор – стул один раз в три дня, плотно оформленный, большого размера, иногда со свежей кровью. Порой стул удавалось получить только после использования микроклизм. Родители девочки обра-

тились за помощью к гастроэнтерологу.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые от сыпи, суховатые на ощупь, со следами расчесов и мелкопластинчатым шелушением на ягодицах. Живот обычной формы, немного вздут, симметричен. Поверхностная пальпация живота безболезненная, при глубокой пальпации в правой подвздошной области определяются петли кишечника, плотно заполненные каловыми массами. Печень – у края реберной дуги, край ровный, селезенка не пальпируется. Периаанальная область не изменена, стул был два дня назад, мочеиспускание не нарушено.

Клинические и лабораторные данные: при УЗИ органов брюшной полости – перегиб желчного пузыря в области шейки, реактивные изменения поджелудочной железы. Показатели мочи в границах возрастной нормы. Общий анализ крови и мочи в норме, анализ кала на яйца глистов и простейшие отрицательный. Кал «овечий», темно-коричневого цвета, плотной консистенции. При микроскопии обнаружены остатки непереваренной пищи, единичные переваренные мышечные волокна, неперевариваемая растительная клетчатка, нейтральный жир, соли жирных кислот в небольшом количестве, лейкоциты и эритроциты – 0–2, 0–1 в поле зрения. Анализ микрофлоры кишечника показал снижение дефектной флоры. Умень-



К.м.н.
Т.В. Кучеря

шение общего уровня летучих жирных кислот – 21,7 ммоль/г.

Диагноз: функциональное нарушение работы кишечника; запоры; дисфункция билиарного тракта; нарушение микробиоты кишечника; реактивные изменения поджелудочной железы.

Лечение: стол № 4, терапия препаратами Форлакс, Фламин, Креон, Стимбифид, Бак-Сет Форте.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика – с четвертого дня приема мультипробиотика Бак-Сет Форте стул стал ежедневным, самостоятельным, мягко оформленным. Исчезли боли в животе. По окончании курса лечения восстановилась влажность кожных покровов, исчезло шелушение. Данные макро- и микроскопии кала подтвердили улучшение переваривающей способности ЖКТ. Нормализовалась флора кишечника, существенно увеличилась продукция летучих жирных кислот – 124,81 ммоль/г.

Пациентка Василиса, три года.

Анамнез жизни: родилась от первой беременности, протекавшей на фоне анемии матери, с угрозой

IV Всероссийская научно-практическая конференция
по детской гастроэнтерологии и нутрициологии

гастроэнтерология

невынашивания в первом триместре. Срочные роды в 39–40 недель, вес при рождении – 3120 г, рост – 50 см, состояние при рождении – 8/9 баллов по шкале Апгар. Приложена к груди в родовом зале. Привита по возрасту. На диспансерном учете не состояла. Отец девочки страдает бронхиальной астмой.

Анамнез заболевания: за восемь месяцев до обращения к гастроэнтерологу у девочки появилась сыпь на теле, конечностях, единичные зудящие элементы на волосистой части головы; начались боли в животе, сопровождавшиеся неустойчивым стулом, плохо перевариваемым, неоформленным, со склонностью к диарее. Обследована на паразитарные инвазии. Анализы отрицательные. Получала антигистаминные препараты с временным эффектом, придерживалась прописанной аллергологом диеты, дважды была проведена тест-терапия Немозолом с интервалом два месяца (последний курс – за две недели до обращения к специалисту). После курса терапии динамики практически не отмечалось. Родители девочки обратились к гастроэнтерологу.

При осмотре: состояние удовлетворительное, но самочувствие страдает. Кожные покровы сухие с элементами мелкопластинчатого шелушения, со следами расчесов на конечностях и туловище. Живот обычной формы, поверхностная пальпация безболезненна, при глубокой пальпации в левой подвздошной области определяются петли кишечника, урчание по его ходу. Печень – +2 см от края реберной дуги, край ровный, селезенка не пальпируется. В области анального отверстия – гиперемия и следы расчесов.

Клинические и лабораторные данные: УЗИ органов брюшной полости показало загиб желчного пузыря в области шейки, гепатомегалию, реактивные изменения поджелудочной железы, общий анализ крови – эозинофилию 6%. Анализы кала на яйца глистов и простейшие, кала на антиген

лямблий, соскоба на энтеробиоз, крови на антитела к аскаридам, токсокарам, описторхам отрицательные. При макроскопических исследованиях обнаружены изменения в анализах кала, общий уровень продукции летучих жирных кислот значительно снижен – 33,36 ммоль/г.

Диагноз: функциональное нарушение кишечника; синдром нарушенного всасывания; дисфункция билиарного тракта; нарушение микробиоты кишечника; реактивные изменения печени и поджелудочной железы; возможна паразитарная инвазия.

Лечение: стол – гипоаллергенный, терапия препаратами Энтерол, Секстафаг, Энтеросгель, Фламин, Бак-Сет Форте.

На фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика. На третий день от начала приема Бак-Сет Форте у девочки с утра усилились боли в животе и вздутие живота: после дефекации обнаружено большое количество (несколько десятков) гельминтов белого цвета размером 5–10 мм (согласно лабораторным данным – острицы). Курс Бак-Сет Форте был прерван. Назначили мебендазол 100 мг однократно с повторным курсом через две недели. По окончании противопаразитарной терапии вновь назначили курс мультипробиотиком Бак-Сет Форте в течение 14 дней, по окончании которого отмечалась положительная динамика со стороны кожных покровов, стул стал мягкооформленным, цилиндрическим, в основном один раз в сутки. Кроме того, улучшились состояние микрофлоры, продукция желчных кислот и соотношение летучих жирных кислот. Нормализовались аппетит и самочувствие.

Как известно, нормальная микрофлора кишечника является антагонистом кишечных паразитов. Бак-Сет Форте не только восстанавливает пищеварение, но и нормализует микробиоту кишечника. «Если бы мы не назначили пробиотик Бак-Сет Форте, возможно,

ребенок страдал бы энтеробиозом еще долго. Бак-Сет Форте – универсальный пробиотик при различных нарушениях стула и аллергии и может применяться в комплексном лечении паразитарных инвазий», – отметила Т.В. Кучеря, завершая выступление.

Заключение

Мультштаммовые пробиотические препараты оказывают комплексное воздействие в лечении функциональных нарушений ЖКТ у детей. Исследования показали, что мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби эффективен и безопасен в коррекции нарушений кишечной микробиоты у детей первого года жизни. Бак-Сет Беби – единственный мультипробиотик, обогащенный пребиотиком, разрешенный к применению у детей с первых дней жизни. На фоне его применения наблюдается тенденция к восстановлению активности облигатной толстокишечной микрофлоры в отсутствие нежелательных явлений. Таким образом, мультиштаммовый пробиотик Бак-Сет Беби может быть рекомендован к применению у детей первого года жизни для коррекции функциональных нарушений ЖКТ, возникающих на фоне введения прикорма, перевода на искусственное или смешанное вскармливание.

Единственный пробиотик, содержащий 14 штаммов пробиотических бактерий, Бак-Сет Форте предназначен для коррекции различных нарушений стула и аллергии у детей старше трех лет. Бак-Сет Форте высокоэффективен в нивелировании запоров и хронической диареи с первого дня применения, подавлении атопических и воспалительных реакций, при воспалительных заболеваниях кишечника и в комплексном лечении паразитарных инвазий у детей.

Хорошая эффективность и переносимость мультипробиотика Бак-Сет Форте позволяют рекомендовать его для внедрения в широкую педиатрическую практику. ●

XXI Международный конгресс «ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ» 18–20 марта 2016 г.



Алкогольная болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени

Аутоиммунные заболевания печени

Опухоли печени

Вирусные гепатиты

Трансплантация печени

Лекарственные поражения печени

Печеночная недостаточность

Метаболические нарушения печени

Холестатические заболевания печени

Молекулярная и клеточная биология

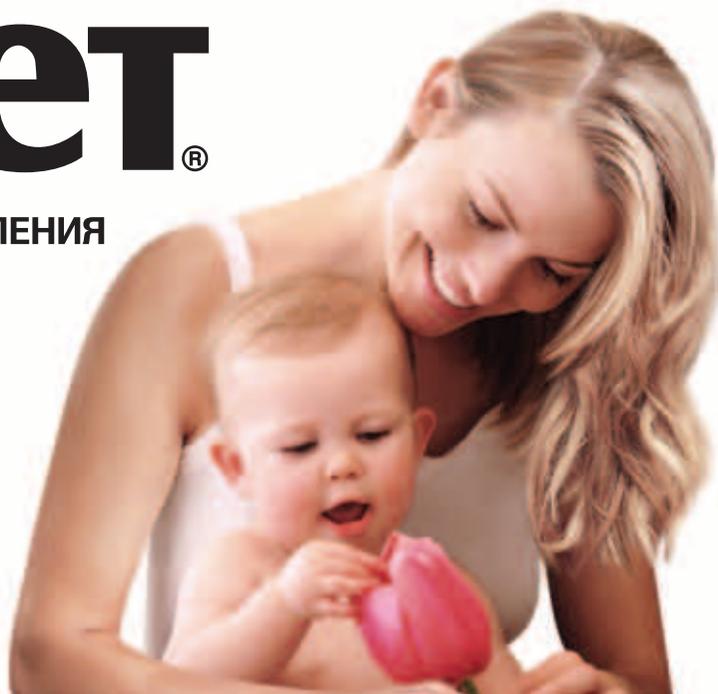
Цирроз печени и его осложнения

Подробности на сайте
www.rsls.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
www.pharmamed.ru

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

Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ