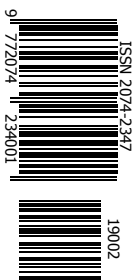


StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

#1 [56] 03 / 2019 / StatusPraesens



[...Любой **цитата сможет купить пенициллин в магазине <...> и несведущий человек может принять слишком малую дозу и вырастить в себе микроорганизмы, которые будут устойчивы к пенициллину...]**

**Александр Флеминг,
1945 год**

**тема
№**

Антибиотико-резистентность: битва ещё не проиграна

Пребывание на солнце: что случится раньше — ребёнок получит ожог или выработается суточная доза витамина D? • Альтернативы антибиотикам при риносинуситах есть, и много: фаги, физио-, ирриго- и фитотерапия • Симптомы первичной лактазной недостаточности имеют 2% 5–6-летних детей в Скандинавии, 35% в РФ и 100% в Азии • Эпоха тканевых подгузников — пелёночные дерматиты у 60% младенцев • Гликогеноз 1b: вечно голодный ребёнок с гепатомегалией



Глубокоуважаемые коллеги!

Величайшим достижением медицины XX века стало **открытие и внедрение** в клиническую практику антимикробных препаратов. Их применение вносит большой вклад в **контроль инфекционных болезней** — ведущих причин смертности. Более 60 лет антибиотиков считали панацеей в лечении как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций. Однако появление этих средств стало и **пусковым механизмом формирования устойчивости** патогенов к терапии.

В настоящее время резистентность к антимикробным препаратам представляет серьезную **угрозу мирового масштаба**. В качестве причин сложившейся ситуации можно отметить недостаточную осведомленность населения и врачей, задержки в постановке диагноза и т.д.

Бремя, связанное с распространением инфекций, вызванных резистентными к антимикробным препаратам микроорганизмами, чрезвычайно тяжелое. Например, в Европейском союзе от них **ежегодно умирает более 25 тыс. человек**, а дополнительные расходы и потери от снижения трудоспособности населения достигают по меньшей мере €1,5 млрд в год. Эксперты прогнозируют, что при сохранении темпов роста устойчивости патогенов к препаратам к 2050 году около 10 млн летальных исходов возникнут именно по этой причине, а суммарные экономические потери составят 7% мирового ВВП (около \$210 трлн).

Снижение уровня резистентности к антимикробным препаратам — одна из **приоритетных задач здравоохранения** во многих странах. В сентябре 2017 года было принято постановление правительства России, которым утверждена стратегия предупреждения распространения резистентности к антимикробным препаратам в РФ на период до 2030 года, определяющая цели, задачи и комплекс мер для решения данной проблемы. **Успешность программы сдерживания** антибиотикорезистентности зависит от каждого из нас и от грамотной консолидации усилий всего медицинского сообщества.

Член-корр. РАН, главный внештатный специалист
по клинической микробиологии и антимикробной
резистентности Минздрава России,
директор НИИ антимикробной химиотерапии
Смоленского государственного медицинского университета,
президент Межрегиональной ассоциации по клинической
микробиологии и антимикробной химиотерапии,
докт. мед. наук, проф. **Р.С. Козлов**

StatusPr

педиатрия и

#1 [56] ф3 / 2019 / StatusPraesens

научно-практический журнал
для педиатров, неонатологов и специалистов педиатрической службы

Официальное печатное издание Общероссийской информационно-образовательной
инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста»



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов
Главный редактор: проф. Ирина Геннадьевна Солдатова
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liu.ru)
Арт-директор: Лина Разгулина
Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов
Заместители редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская,
Ольга Александровна Быкова, канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева,
Мария Викторовна Кириченко, Татьяна Алексеевна Николаева
Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова,
Диана Павленко, Мила Мартынова, Олег Лищук, Гарик Сагоян, Сергей Дьяконов,
Ирина Ипастова, Юлия Бриль, Сергей Легкий, Мария Саплинова
Препресс-директор: Наталья Лёвкина
Выпускающий редактор: Марина Зайкова
Вёрстка: Юлия (куточкина, Галина Калинина
Инфографика: Лидия Веллес, Вадим Ильин, Роман Кузнецов, Борис Митин,
Антон Нефёдов, Вячеслав Полевой, Латип Латипов
Корректор: Елена Сосегова
Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёмина (ys@praesens.ru)
Отдел продвижения издательских проектов: Ирина Громова (ig@praesens.ru)

Учредитель журнала ООО «Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью ООО «Статус презенс» / Издатель журнала. Журнал печатается и распространяется ООО «Медиабюро Статус презенс» (105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, подъезд 9, этаж 3) / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 5000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 26 марта 2019 г. / Адрес и телефон редакции: 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902. Почтовый адрес: 105005, Москва, д/я 107. Интернет-представительство: praesens.ru. E-mail: status@praesens.ru. Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлево-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №02422/19 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании (ссылка на журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология») обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Лина Разгулина, фото на обложке: © Universal History Archive / Shutterstock/FOTODOM, © 9dream studio / Shutterstock/FOTODOM. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock, iStock, Фотобанк Лори, ТАСС-фото.

© ООО «Статус презенс», 2007
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2007
© Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007

praesens

неонатология

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Иванов Дмитрий Олегович

Президент журнала, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист неонатолог Минздрава России, ректор СПбГПМУ Минздрава России, член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2020 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Санкт-Петербург)



Солдатова Ирина Геннадьевна

Главный редактор журнала, докт. мед. наук, проф., зам. министра здравоохранения Московской области, зав. кафедрой неонатологии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, проф. кафедры неонатологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Московская область)

Одинаева Нисо Джумаевна

Учёный секретарь журнала, докт. мед. наук, проф., главный внештатный педиатр Минздрава Московской области, главный врач МОКДЦД, проф. кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, учёный секретарь Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста» (Московская область)

Альбицкий Валерий Юрьевич (Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна (Москва)
Белоусова Тамара Владимировна (Новосибирск)
Бокова Татьяна Алексеевна (Московская область)
Ваганов Николай Николаевич (Москва)
Виноградова Ирина Валерьевна (Московская область)
Выхрестюк Андрей Владимирович (Владивосток)
Гайнетдинов Тимур Мансурович (Ульяновск)
Горев Валерий Викторович (Москва)
Городецкий Владислав Альбертович (Санкт-Петербург)
Гузева Валентина Ивановна (Санкт-Петербург)
Детярёва Елена Александровна (Москва)
Долгих Елена Владимировна (Екатеринбург)
Желенина Людмила Александровна (Санкт-Петербург)
Зайцева Ольга Витальевна (Москва)
Захарова Ирина Николаевна (Москва)
Захарова Нина Ивановна (Москва)
Землянская Нателла Владимировна (Ростов-на-Дону)
Карпова Анна Львовна (Калуга)

Корсунский Анатолий Александрович (Москва)
Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург)
Мазанкова Людмила Николаевна (Москва)
Малютина Людмила Вячеславовна (Московская область)
Мескина Елена Руслановна (Москва)
Мухаметшин Рустам Фаридович (Екатеринбург)
Петренко Юрий Валентинович (Санкт-Петербург)
Петрова Анастасия Сергеевна (Московская область)
Петрайкина Елена Ефимовна (Москва)
Проваторова Мария Алексеевна (Московская область)
Продеус Андрей Петрович (Москва)
Сафина Асия Ильдусовна (Казань)
Сидоренко Евгений Иванович (Москва)
Таран Наталия Николаевна (Москва)
Фисенко Андрей Петрович (Москва)
Фёдорова Лариса Арзумановна (Санкт-Петербург)
Шабалов Николай Павлович (Санкт-Петербург)
Шумилов Пётр Валентинович (Москва)
Яковлев Алексей Владимирович (Санкт-Петербург)

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

8	ОБРАЩЕНИЕ ПРЕЗИДЕНТА ЖУРНАЛА	Теория без практики мертва... Главный неонатолог Минздрава России, проф. Д.О. Иванов о роли и ответственности каждого врача
10	СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	Микромиру — мир Мирное урегулирование конфликтов в диалоге человека с микробиотой — разумная стратегия Солдатов И.Г.
14	НОВОСТИ	
17	МЕДПОЛИТ	Сострадание — главный герой блокадной жизни Детское здравоохранение в блокадном Ленинграде. Доклад проф. Николая Павловича Шабалова и проф. Льва Владимировича Эрмана, посвящённый 75-летию снятия фашистской блокады Симоновская Х.Ю., Альвианская Н.Е. Несмотря на мобилизацию более 300 медработников, педиатрическая сеть города была укомплектована кадрами полностью. Продолжали исследования и публиковали их результаты, проводили заседания обществ; за время войны Ленинградский педиатрический медицинский институт (ныне — СПбГПМУ) подготовил 947 врачей.
21	РАБОТА НАД ОШИБКАМИ	Чуть-чуть помочь! Сохранение естественного вскармливания при лактазной недостаточности — предпочтительная стратегия Одинаева Н.Д., Павленко Д.В. Даже прекрасно информированные клиницисты, бывает, недооценивают широчайший спектр преимуществ вскармливания материнским молоком, слишком легко отказываясь от «предписанного природой» в пользу специализированных смесей — например, при подозрении на лактазную недостаточность. Каковы риски и альтернативы?
29	VIA SCIENTIARUM	Заботы много не бывает Неблагоприятные жизненные события и сенсорная дезинтеграция — способы коррекции последствий Блохин Б.М., Садовская Ю.Е., Леркий С.В. Дезинтеграция (выраженный дефицит либо, наоборот, избыточный объём и интенсивность) сенсорных сигналов грубо нарушает формирование опыта у ребёнка, замедляет образование синапсов и построение межнейронных связей в ЦНС. Неудивительно, что неврологический дефицит самым неблагоприятным образом сказывается на высшей нервной деятельности и поведении ребёнка.

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

39

CONTRA-VERSION



Страшнее глобального потепления и мировой войны

Как минимизировать глобальный и локальный ущерб от необоснованной антибиотикотерапии?

Лопатин А.С.

Антибиотикорезистентные бактерии распространились повсеместно и уже обнаружены в пробах почвы и грунта в Арктике. Согласно прогнозам, всего через 32 года патогены с множественной лекарственной устойчивостью будут уносить жизни 10 млн человек ежегодно (что больше, чем от рака и диабета, вместе взятых). Что можно противопоставить неотвратимой угрозе?

47

БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

Сепсис или жизнь: время решает всё!

Ранняя диагностика и лечение сепсиса у детей

Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В.

57

ЧТО
И ТРЕБОВАЛОСЬ
ДОКАЗАТЬ

«Солнечные пули» иммунитета: витамин D и ЧБД

Влияние коррекции дефицита витамина D на оздоровление часто болеющих детей

Захарова И.Н., Быкова О.А.

64

Эпидермальная протекция

Возможности поддержки барьерных функций незрелой кожи у новорождённых — результаты многоцентрового клинического исследования

Захарова Н.И., Якорнова Г.В., Леонова И.А.

73

CASUISTICA



Когда инфекции и лекарства — заодно

Синдром Стивенса—Джонсона в практике педиатрического стационара

Стрига Е.В., Барденикова С.И., Зайцева О.В., Зайцева С.В., Рычкова Т.И., Исаева Е.К., Несвижская Э.А.

Обычно дерматологические симптомы не вызывают у медиков серьёзной тревоги, но в случаях, когда речь идёт о подозрении на синдром Стивенса—Джонсона либо токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), всё иначе: это редкие, превосходящие маскирующиеся состояния, создающие угрозу жизни.

80

Редко, но метко

Болезни накопления гликогена: как распознать и что делать

Зими́на Е.П., Су́рков А.Н., Жу́ркова Н.В., Фи́сенко А.П.

88

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

теория без практики мертва*...

Главный неонатолог Минздрава России, проф. Д.О. Иванов
о роли и ответственности каждого врача



Президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста», член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2022 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, проф. **Дмитрий Олегович Иванов**

Уважаемые коллеги!

Врачи — «закрытое» сообщество: мы очень не любим, когда кто-то из немедиков рассказывает о том, **как надо правильно лечить**, или обсуждает наши недочёты и ошибки. Это неудивительно, ведь занятие медициной требует серьёзных **специальных знаний** и практического **опыта**, клинические ситуации не похожи одна на другую, а **реальные условия** оказания помощи могут кардинально отличаться от того, что написано в учебниках. Однако понятно и то, что сегодня **требования к результатам** нашей работы формируют, исходя из **ожиданий** пациентов и их родственников, которые вовсе не склонны делать скидку на объективные трудности.

В феврале 2019 года председатель Следственного комитета А.И. Бастрыкин направил письмо министру здравоохранения России В.И. Скворцовой, приложив к посланию результаты анализа материалов **143 уголовных «врачебных» дел**, расследованных в 2016–2017 годах, со вступившими в силу судебными решениями. В перечне обвиняемых педиатры заняли четвёртое место, а **треть пострадавших составили дети и подростки**. К 25% преступлений, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи, имели отношение руководители — главные врачи, их заместители и заведующие отделениями.

Сотрудники Следственного комитета выделили семь типов дефектов. На первом месте — **неверная диагностика**, приведшая к неправильному лечению и негативному исходу. Речь идёт о недооценке данных анамнеза и клинических симптомов, **занижении степени риска**, непроведении необходимых консультаций и исследований, **невнимательности** и ненадлежащем наблюдении.

На втором и третьем — нарушения при выполнении **медицинских процедур и оперативных вмешательств**, а также их несвоевременность или необоснованность. На четвёртом и пятом — **неверная общая тактика** и отсутствие показанной **госпитализации** пациента. На шестом — **неадекватные реанимационные мероприятия** (в том числе в связи с растерянностью и паникой медицинского персонала). На седьмом — **неоказание помощи** больному. Было отмечено, что половина всех летальных исходов была связана именно с дефектами диагностики, к которым в **75% случаев были причастны детские врачи**.

Несложно догадаться, что это только «**верхушка айсберга**» — львиная доля нарушений не попадает в поле зрения правоохранителей. Единственные, кто **знает о каждом дефекте**, который привёл (или с большой вероятностью мог привести) к тем или иным негативным последствиям, — **мы сами**. Вывод оче-

* А.В. Цуворов «Наука побеждать».

виден: нам нужны не только **клинические рекомендации**, тщательно выверенные на предмет соответствия данным доказательной медицины, но и реально работающая система **внутреннего контроля** их выполнения. Нужно отдавать себе отчёт в том, что **утаить проблему** от проверяющего можно, но это никак **не способствует её решению**. Наоборот, всё, что не было выявлено и проанализировано, в отношении чего не были предприняты профилактические меры, когда-нибудь **обязательно «выстрелит»**...



Как мы уже писали, 25 декабря 2018 года в закон «Об охране здоровья граждан в РФ» был внесён ряд изменений. Одно из них — о том, что **порядок внутреннего контроля** качества и безопасности медицинской деятельности должен **соответствовать требованиям**, установленным уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Пока такие требования не разработаны, в настоящее время существует **только проект** соответствующего приказа Минздрава России. Тем не менее это не повод, чтобы ничего не менять.

Прежде всего стоит обратить внимание на то, что в этом объёмном документе (150 страниц!) появилось упоминание о проверках **соблюдения клинических рекомендаций**, а также **требований к безопасности** (эпидемиологической и лекарственной, к идентификации пациентов, профилактике падений и т.д.). Во-вторых, помимо врачебной комиссии, в организации предлагается создать специальное структурное подразделение — **службу контроля качества**. В-третьих, приведены конкретные **показатели, подлежащие мониторингу** и анализу (с формулами их расчёта). В-четвёртых, подготовлены формы **чек-листов** (по каждому направлению контроля), что должно помочь никому ничего не упустить.

Вместе с тем при создании системы внутреннего контроля стоит предусмотреть очень важный принцип: выявление нарушения **не должно приводить к «автоматическому» наказанию** того, кто его допустил. В то же время понятно, что при наступлении серьёзных последствий без этого не обойтись. Как же быть? К любой «большой» пробле-

ме приводит множество мелочей, каждая из которых по отдельности может быть «некритична». Думаю, что в первую очередь выявлять нужно именно их. Главная задача — найти «слабое звено» и **устранить саму возможность ошибки**. Сотрудники **не должны бояться «оргвыводов»** и скрывать недочёты.



Минздрав России подготовил проекты четырёх приказов, касающихся **подготовки и утверждения клинических рекомендаций**. Регламенты, которые будут создавать в соответствии с новым порядком, станут основой для разработки **критериев оценки качества** медицинской помощи. Именно поэтому профессиональному сообществу стоит принять самое активное **участие в общественном обсуждении** документов, размещённых на сайте regulation.gov.ru.

На мой взгляд, некоторые положения могут быть уточнены или дополнены. Так, в **состав научно-практического совета**, принимающего решения об одобрении, отклонении или доработке клинических рекомендаций, можно ввести сотрудников учреждений, **подведомственных не только Минздраву России**, но и Минобрнауки и Российской академии наук. Участие в работе представителей некоммерческих профессиональных организаций (**практикующих врачей**) стоит сделать обязательным, а порядок **экспертизы научной обоснованности** информации нужно прописать более детально.

Согласно Указу Президента России №204, одна из целей внедрения клинических рекомендаций — **расчёт тарифов** на оплату медицинской помощи. В связи с этим было бы правильным предусмотреть **участие экономистов** уже на стадии создания проектов протоколов лечения. В противном случае есть риск оказаться в ситуации, когда выполнять установленные требования придётся в условиях **недостаточного финансирования** и несоответствующего материально-технического обеспечения.



Очень важный момент: клинические рекомендации описывают самый **правильный алгоритм** оказания медицинской помощи при той или иной нозологии.

Однако в жизни нередко ситуации, когда события развиваются вовсе **не по оптимальному сценарию**. Так, анализ показывает: в некоторых регионах до 19% детей рождаются в учреждениях «неположенного» уровня. Каждый пятый!

Причин для этого несколько: играет роль и недостаточное **качество пренатальной диагностики** (которая, согласно Приказу №572н, должна быть проведена на оборудовании экспертного уровня), и отсутствие утверждённой **схемы маршрутизации** (или незнание её врачами), и **преждевременные роды**, которые бывает невозможно предвидеть. Можно ли всего этого избежать? Всегда — вряд ли. А это значит, что у нас должен быть наготове **«план Б»**, позволяющий спасти ребёнка **в любой медицинской организации**.

При кажущейся невыполнимости этого тезиса стоит напомнить, что треть новорождённых погибают от тяжёлой **интранатальной асфиксии** (из них 60% — доношенных). При этом диагнозе часто либо вообще **не используют пассивную гипотермию**, для которой не нужно специального оборудования, либо **не контролируют её проведение**, что приводит к усугублению патологического состояния ребёнка. Можно сказать и о неумении многих врачей выполнять **первичную реанимацию** в родовом зале, и о неправильной **внутригоспитальной транспортировке** (чреватой переохлаждением), и об использовании **ручных методов ИВЛ** (с высоким риском баро- и волюмотравмы). Так что важнейший пункт «плана Б» — **обучение** и отработка практических навыков и алгоритмов действий медицинским персоналом любого учреждения.



Мы взяли курс, доказавший свою **эффективность** во многих развитых странах мира: клинические рекомендации, создаваемые профессиональными сообществами, становятся **эталонами** при оказании медицинской помощи. Однако не стоит принимать их за «философский камень» — пациентов лечат **врачи, а не регламенты**. Надо всегда помнить, что успех лечения зависит от вас лично... **SP**

микромиру — мир

Мирное урегулирование конфликтов в диалоге человека
с микробиотой — разумная стратегия



Главный редактор
проф. Ирина Солдатова

Пожалуй, неправильно считать, что стремительное приспособление представителей микромира к антибактериальной терапии стало для нас полной неожиданностью. Почти 75 лет назад в своей Нобелевской речи первооткрыватель пенициллина сэр **Александр Флемминг** предупреждал, что нерациональные действия врачей очень быстро приведут к формированию устойчивости микробиоты к этим лекарственным средствам.

На исходе второго десятилетия XXI века его пророческие слова, вынесенные на обложку этого номера журнала, звучат **гораздо актуальнее**, чем хотелось бы. Вряд ли этого возможно было избежать, ведь каждый клиницист, назначая противомикробное средство, руководствуется в первую очередь **интересами конкретного ребёнка** — и это правильно! На врача возложена ответственность за жизнь и здоровье пациента, а о мерах противостояния опасным глобальным тенденциям необходимо позаботиться экспертам авторитетных международных организаций, руководителям государств и организаторам здравоохранения.

Тем не менее следует стремиться к тому, чтобы все инфекционные процессы были **вовремя диагностированы** и правильно вылечены, а антибактериальные препараты отпускали из аптек исключительно **по рецепту** и применяли строго **по показаниям**. Множеству аспектов проблемы микробной устойчивости к химиопрепаратам — и различным вариантам её решения — посвящена значительная часть номера.

Различные инфекционные заболевания — основная причина гибели детей младше 5 лет, причём в роли ключевого патогенетического механизма выступают **сепсис и септический шок**. Клинические рекомендации, описывающие современный взгляд на ведение новорождённых с шоком, в том числе с инфекционным, были утверждены в феврале 2019 года, и мы открываем **цикл журнальных публикаций**, посвящённый детальному разбору этой масштабной и сложной темы. Авторство первой статьи принадлежит ведущим экспертам в данной области — проф. Юрию Станиславовичу **Александровичу**, проф. Дмитрию Олеговичу **Иванову**, канд. мед. наук Константину Викторовичу **Пшенисному**.

[Лавинообразный, неуправляемый эпидермолиз могут спровоцировать не только инфекционные агенты — гораздо чаще повинны лекарственные средства, в том числе противомикробные препараты.]



Оборотная сторона бездумного применения антибиотиков — гибель симбионтной микрофлоры, обеспечивающей колонизационную резистентность кожи и слизистых оболочек. Проф. Андрей Станиславович Лопатин убедительно доказывает этот тезис на примере микробиоты околоносовых пазух: в норме бактериальный пейзаж этих надёжно укрытых локусов значительно богаче и по численности, и по разнообразию бактерий, чем при риносинусите. Если нарушенный микрöкологический баланс реально восстановить «политическими» методами (фаго-, фито-, физио-, ирриготерапия и т.д.), не прибегая к «военным» вмешательствам с помощью антибиотиков, «выкашивающих» как патогены, так и полезные симбионты, то именно так и надлежит действовать. По крайней мере, при неосложнённом остром процессе.



К особой настороженности при назначении антибиотиков призывают читатели и авторы клинического описания синдрома (тивена-Джонсона во главе с канд. мед. наук Еленой Владимировной Стригой. Несмотря на чрезвычайную редкость этого состояния (0,4—6:1 000 000 населения), именно педиатрам необходимо сохранять бдительность: чаще всего болеют подростки 11–15 лет, причём спровоцировать неуправляемый эпидермолиз могут не только агрессивные инфекционные агенты, но и (гораздо чаще) лекарственные препараты, в том числе противомикробного ряда.



Ещё одна возможность снижения частоты назначений антибиотиков — реабилитация часто болеющих детей, представляющая особенно перспективной в свете новых исследовательских данных, полученных на впечатляющей выборке — без малого 19 тыс. человек. Дело в том, что между высокой заболеваемостью респираторными инфекциями и выраженным дефицитом витамина D установлена прямая связь.

Недостаток этого вещества предрасполагает также к осложнённому течению воспалительных заболеваний ЛОР-органов и даже сепсису — вследствие снижения врождённой иммунной защиты, реализуемой мельчайшими витамин-Д-зависимыми регуляторными частицами — дефензинами. Терапевтический вектор обратен патогенезу; о том, как правильно организовать лечение, — эссе проф. Ирины Николаевны Захаровой и Ольги Александровны Быковой.



Вторая масштабная тема, затронутая публикациями текущего номера, — орфанология, и на этот раз в фокусе внимания оказались болезни накопления гликогена. В нашей стране ежегодно рождаются до сотни детей с соответствующим нарушением, и в 3–4-месячном возрасте специфические изменения (постоянный голод на фоне быстро развивающейся гипогликемии, выраженная гепатомегалия, лактоацидоз и т.д.) дают о себе знать и могут быть правильно интерпретированы опытным клиницистом. В помощь лечащему врачу — мате-



риал, подготовленный авторским коллективом сотрудников НМИЦ здоровья детей (Москва).

Хотя встретить пациента с редким (1:10 000 пациентов) заболеванием даже за всю жизнь доводится не каждому, получить соответствующие знания может любой: уже в 2019 году в издательстве StatusPraesens выйдет из печати качественно проиллюстрированное **тематическое пособие** — «Атлас орфанных заболеваний» под ред. проф. Нисо Джумаевны **Огинаевой** и проф. Татьяны Алексеевны **Боковой**.

[Постоянный голод, склонность к гипогликемии, лактоацидоз и гепатомегалия у 3–4-месячного младенца — повод задуматься о гликогенозах.]



В наши дни трудно представить себе, что в не столь отдалённую эпоху тканевых подгузников, застёгивавшихся булавкой, тяжёлые формы **пелёночного дерматита** встречались у **60% (!) детей** соответствующего возраста. Старшее поколение помнит, как решали эту проблему — широко была распространена методика «высаживания», за рубежом называемая «baby elimination communication», т.е. «общение с ребёнком по поводу естественных отправлений». Несложно вспомнить множество ситуаций, когда подобная «тонкая настройка» ухаживающего взрослого на нужды младенца весьма затруднительна — одновременный уход за несколькими детьми (например, в стационаре или детском доме), прогулка вдали от дома в холодное время года, длительное путешествие...

Статистика **распространённости ирритативных повреждений** на соответствующих участках кожи, **снижающаяся от года к году**, красноречиво свидетельствует о том, что изобретение одноразовых подгузников **совершило революцию** в уходе, но предела совершенству пока не видно. О критериях эффективности средств гигиены для сохранения здоровья **кожи недоношенных** детей — в статье проф. Нины Ивановны **Захаровой**.



Гипердиагностика синдрома лактазной недостаточности становится серьёзной проблемой в тот момент, когда из самых благих побуждений принимают неоправданно суровые решения, чреватые **необратимыми последствиями**, — например, переводят младенца с естественного вскармливания на специализированные смеси. В детском возрасте большинство форм этого нарушения если и имеют место, то носят **транзиторный характер** и не должны становиться поводом для отказа от преимуществ, обеспечиваемых молоком матери. Обоснованию достоинств **альтернативной стратегии**, предусматривающей снижение лактазной нагрузки и специфическую ферментотерапию, посвящён материал, подготовленный проф. Нисо Джумаевны **Огинаевой** и Дианой Вадимовны **Павленко**.



Институциональное* **пребывание** детей — чрезвычайно сложная проблема современного российского общества, поскольку процент **успешной реинтеграции** в социум воспитанников детских домов, выросших без семьи и не получивших необходимых навыков, составляет **не более 10%**. Стоит ли удивляться, что «патогенез» столь удручающей статистики уводит глубоко в недра детской неврологии и психологии? Возможности **ранней компенсации** возникших нарушений подсказывают исследования в области **ЛФК** и сенсорной терапии.

Роль лечащего врача (неонатолога или участкового педиатра) в этой человеческой драме чрезвычайно значима: следует всеми силами стремиться к тому, чтобы по возможности малолетние **оставались с родными людьми**, а если разлука уже состоялась — **содействовать устройству** в приёмные семьи. Именно это соответствует интересам маленьких пациентов, чьи **компенсаторные возможности** при должной заботе, обеспечиваемой **значимыми взрослыми**, поистине удивительны.

О том, как именно любые тяжкие лишения, перенесённые в раннем возрасте, сказываются на формировании человека, рассказывают засл. врач РФ, проф. Борис Моисеевич **Блохин**, доц. Юлия Евгеньевна **Садовская** и Сергей Витальевич **Легкий**.

Заслуживает особого внимания комментарий к статье, подготовленный руководителем московской **школы приёмных родителей** «Институт развития семейного устройства» Диной Исааковной **Мамнат**: эксперт-практик рассказывает о том, каковы **сложности взаимодействия** усыновителей и усыновлённых с медицинским сообществом.



К 75-летию снятия фашистской блокады Ленинграда публикуем **исторический очерк**, созданный по материалам выступления проф. Николая Павловича **Шабалова** на открытии V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 7 февраля 2019 года. Автор «Детских болезней», двухтомника «Неонатология» и более 700 других научных работ, основоположник неонатологической службы Санкт-Петербурга просто и пронзительно рассказывает о том, каким слаженным и самоотверженным был **труд педиатров** по спасению детей в те страшные **872 дня**, когда он сам ещё был маленьким пациентом, а не известнейшим доктором.

От всего сердца **поздравляю Николая Павловича с 80-летием!**
Желаю читателям здоровья и мирного неба!

Проф. И.Г. Солдатов

* Институциональный — 1) связанный с общественными институтами; 2) закреплённый нормативными актами. В данном случае речь идёт о содержании ребёнка в учреждениях системы опеки и попечительства.

чуть-чуть помочь!

Сохранение естественного вскармливания
при лактазной недостаточности — предпочтительная стратегия



Авторы: Нисо Джумаевна Одинаева, докт. мед. наук, проф., главный внештатный специалист по педиатрии Минздрава Московской области, главный врач МОКДЦД, проф. кафедры социальной педиатрии и поликлинического обучения РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Московская область); Диана Вадимовна Павленко, StatusPraesens (Москва)

Как ни парадоксально, но даже прекрасно информированные клиницисты зачастую **слишком легко** отказываются от преимуществ естественного вскармливания (ЕВ). Яркий пример: уже при подозрении на **лактазную недостаточность** (ЛН), весьма распространённое состояние, которое наблюдают примерно **у 30% детей** раннего возраста, педиатры нередко спешат назначить пациенту низко- и безлактозные смеси. Важно учитывать, что перевод ребёнка на искусственное вскармливание зачастую провоцирует **больше проблем** со здоровьем, чем может решить (в том числе в контексте самой ЛН).

Необоснованное применение искусственных смесей снижает вероятность своевременного восстановления активности эндогенной лактазы и тем самым **затрудняет формирование** микробиома кишечника^{1,2}. Отсроченное становление биоценоза ЖКТ усугубляет риски нарушений пищевого поведения^{3,4}, препятствует физиологической модуляции параметров перистальтики⁵ и реализации иммунной защиты^{6,7}, повышает вероятность эмоциональной лабильности⁸ и даже психических расстройств^{9,10}.

Почему же при доступности других вариантов терапии и при очевидных недостатках «элиминационного» подхода многие специалисты так часто выбирают **путь отказа** от грудного молока, пренебрегая его ценными свойствами? Попробуем разобраться.

Перевод ребёнка с подозрением на ЛН с эксклюзивного ЕВ на смешанное или искусственное вскармливание — чтобы сократить поступление в организм лактозы — на протяжении десятилетий был весьма распространённой практикой^{11,12}. Несмотря на появление новых терапевтических приёмов, позволяющих **уменьшить лактозную нагрузку** на фоне сохранения **естественного кормления**, многие специалисты продолжают действовать «по старинке», поскольку эффект подобного решения, как правило, заметен. Более того, распространены случаи, когда такая тактика носит скорее перестраховочный характер, поскольку **тщательную диагностику** для подтверждения ЛН **проводят не всегда**. Тем не менее более современным

и рациональным подходом следует считать стремление сохранить и поддержать ЕВ на фоне частичного сокращения лактозной нагрузки (отделяемое в течение одного кормления молоко неодинаково по содержанию этого дисахарида) и **заместительной энзимотерапии**.

Мышка есть,
а кошки нет

Молочный сахар составляет около 99% всех углеводов любого молока, в том числе грудного. Для нормального усвоения лактозы необходимо её расщепление на **простые сахара** — глюкозу и галактозу, после чего становится возможным их

усвоение энтероцитами. За разложение дисахарида отвечает специфический фермент — **лактаза**, экспрессируемый клетками кишечного эпителия.

ЛН — разновидность синдрома мальабсорбции, функциональное состояние, при котором нарушено усвоение молочных продуктов, а организм плохо переваривает лактозу из-за **недостатка или отсутствия лактазы** в кишечнике. При ЛН нерасщеплённый молочный сахар поступает в толстую кишку в неизменном виде, где вместо расщепления **сбраживается микрофлорой**, что сопровождается значительным **снижением pH** кишечного содержимого (конечными продуктами брожения становятся молочная и уксусная кислоты), повышенным **газообразованием** (реакция

идёт с высвобождением значительного количества углекислоты) и осмотическим удержанием в полости кишки **значительного количества воды**.

Состояние подразделяют на **первичную ЛН** (врождённая или генетически обусловленная алактазия, гиполактазия взрослого типа, транзиторная ЛН) и **вторичную**, возникшую из-за повреждения энтероцитов, вырабатывающих лактазу. Большинство форм этого состояния носят **транзиторный характер**, и лишь крайне редкие у детей формы (врождённая ЛН и ЛН взрослого типа) можно отнести к истинным заболеваниям. Выбирать методы коррекции состояния следует, ориентируясь на **причину**, обусловившую непереносимость лактозы, и, хотя эмпирическая диетотерапия вполне возможна, она не должна основываться на **необратимых решениях**, к которым, безусловно, следует отнести отказ от ЕВ.

[Клиническая картина ЛН неспецифична, поэтому о «подозрении» на это состояние речь идёт едва ли не у половины детей раннего возраста.]

Хотя ЛН достаточно распространена и у взрослых пациентов, наибольшее значение заболевание имеет **на первом году жизни**, когда доля молока в питании ребёнка максимальна. Заподозрить это состояние можно по нескольким клиническим симптомам. Например, если при хорошем аппетите младенец начинает **проявлять беспокойство** через несколько минут после начала кормления (плачет, отпускает грудь и поджимает ножки), либо у него периодически возникают **боли или вздутие живота**, постоянно отмечают метеоризм. Указать на ЛН может **характер стула** (который может быть как частым — до 8–10 раз в сутки, так и редким): пенистый, жидкий, жёлтый, с кислым запахом, напоминающий дрожжевое тесто, при отстаивании **распадающийся на две фракции** — жидкую и более плотную. При нарушении переваривания и всасывания у детей могут возникнуть признаки атопического дерматита, а при тяжёлом течении ЛН ребёнок плохо набирает массу тела или **теряет в весе**. Выраженность вышеперечисленных проявлений может быть разной в зависимости от того, насколько снижен уровень активности лактазы, а также от других индивидуальных особенностей периферической иннервации кишечника младенца.

Клиническая картина заболевания довольно **неспецифична**, поэтому о «подозрении» на ЛН речь идёт едва ли не **у половины детей** раннего возраста. При этом проведении конкретных диагностических тестов, которые бы позволили отделить ЛН от других недомоганий, часто **пренебрегают**, ограничиваясь оценкой внешнего вида, консистенции и запаха стула или определением уровня углеводов в кале. Бывает и так, что врач, предполагая ЛН, **сразу назначает безлактозную смесь**, а затем наблюдает, как изменится выраженность симптомов¹¹. Таким образом, вывод о непереносимости лактозы зачастую необоснован, хотя для постановки точного диагноза подходят различные методы анализа.

- Изучение **активности дисахаридаз в биоптатах** слизистой оболочки тонкой кишки или в смывах, получаемых при эндоскопическом исследовании. Метод позволяет точно идентифицировать дефектный фермент и выявить выраженность недостаточности (полная, частичная), а также дифференцировать первичную и вторичную ЛН (при вторичной в биоптатах обнаруживают признаки воспаления). Несмотря на то что этот анализ считают эталонным, на практике его применяют **довольно редко**, потому что он инвазивный, относительно сложный и дорогостоящий.
- Исследование содержания **водорода в выдыхаемом воздухе** после нагрузки лактозой. При ЛН нерасщеплённая лактоза утилизируется анаэробной микрофлорой толстой кишки с выделением H_2 через лёгкие (см. инфографику). Если его концентрация превышает 20 ppm* ($\Phi\Phi\Phi 2\%$), тест считают позитивным.
- Определение уровня **экскреции углеводов в кале** методом тонкослойной хроматографии на бумаге и при проведении нагрузочного теста с лактозой. Для ЛН характерно превышение значения на 0,25%. Основной недостаток метода в том, что он **не дифференцирует углеводы**, поэтому нельзя точно сказать, что в кале преобладает именно лактоза.
- **Генетическое исследование**. Позволяет определить ЛН взрослого типа при наличии полиморфизмов C/T13910 и G/A22018 гена *MCM6* на хромосоме 2q21.
- **Копроцитограмма**, позволяющая выявить увеличение количества крахмала, клетчатки, снижение pH кала $<5,5$ при отсутствии воспалительных изменений.
- Тест на **толерантность к лактозе**, основанный на определении общей галактозы мочи или отношения галактоза/креатинин.
- Биохимический **анализ микрофлоры** кишечника (по содержанию короткоцепочечных жирных кислот).

Каждому по потребностям

В зависимости от причин возникновения выделяют несколько видов истинной ЛН. Так, **первичная алактазия новорождённых** — это аутосомно-рецессивное заболевание, встречаемое крайне редко (примерно 1:50 000 детей), наблюдается с рождения, протекает тяжело и требует **обязательной** безлактозной диеты. ЛН **взрослого типа** более распространена, в этом случае активность фермента снижается постепенно с течением жизни. Причиной могут быть несколько наследственных полиморфизмов (чаще всего C/T13910 и G/A22018) в единственном гене *LCT*, кодирующем синтез лактазы и расположенном на хромосоме 2q21¹³. Состояние обычно проявляется **не раньше 2-летнего возраста** (т.е. после завершения сроков ЕВ, рекомендуемых ВОЗ**), а наиболее часто оно манифестирует **после 5–6 лет**. Распространённость варьируется в зависимости от

* Ppm (от англ. parts per million) — миллионная доля.

** Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, опубликованным в декабре 2018 года, «в отношении всего населения для питания детей грудного возраста рекомендуется эксклюзивное ЕВ в течение первых 6 мес жизни с последующим кормлением грудью в сочетании с надлежащим прикормом в течение 2 лет или более...» [URL: <https://www.who.int/maternal-child-adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/ru/>].

КАКИЕ СТРАСТИ БУРЛЯТ В КИШЕЧНИКЕ?



ПАТОГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЛН)



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЛН: ВАРИАНТЫ

ДНК	Незрелые энтероциты	Повреждение энтероцитов
ЛН взрослого типа	Транзиторная ЛН	Вторичная ЛН
Состояние обусловлено полиморфизмом в гене <i>LCT</i> , кодирующем синтез лактазы	Состояние обусловлено незрелостью энтероцитов (чаще — у недоношенных)	Состояние обусловлено повреждением энтероцитов на фоне кишечной инфекции или аллергии
Коррекция		
Элиминация лактозы из рациона Симптоматическая ферментотерапия	Продолжение грудного вскармливания Заместительная ферментотерапия	Терапия болезни, спровоцировавшей ЛН Продолжение грудного вскармливания Заместительная ферментотерапия

ВЫВОД: Проявления непереносимости лактозы обусловлены накоплением в кишечнике **продуктов сбраживания** этого дисахарида микрофлорой — из-за **невозможности** «правильного» расщепления. Выбирать методы коррекции состояния следует, **ориентируясь на причину**, вызвавшую лактазную недостаточность.

[Отказ от преимуществ грудного вскармливания в пользу низко- и безлактозных смесей может повлиять на всю дальнейшую жизнь человека, нанеся ущерб его интеллектуальному развитию.]



популяции: в США около 20%; в Европе — от 2% в скандинавских странах до 70% в некоторых регионах Италии; наиболее остра проблема в Азии, где показатель достигает **практически 100%**¹⁴. Коррекция предусматривает **исключение лактозы из диеты** и симптоматическую энзимотерапию.

Вторичная ЛН, как правило, представляет собой **транзитное состояние**, когда активность лактазы снижена из-за **повреждения энтероцитов**, её вырабатывающих. Нарушение работы эпителиальных клеток кишечника обычно происходит **на фоне другого заболевания** (чаще всего острой кишечной инфекции вирусного, бактериального и паразитарного генеза), но может быть и результатом иммунного воспаления (например, при непереносимости белка коровьего молока) или атрофических изменений при

длительном парентеральном питании. Накопление **неращеплённой лактозы**, обладающей **высокой осмотической активностью**, приводит к увеличению объёма кишечного содержимого, избыточному газообразованию и усилению перистальтики. Если состояние возникает на фоне инфекционной диареи, то распознать его можно по **усугублению симптомов** и продолжительности жидкого стула, если признаки интоксикации **не нарастают**. В зависимости от возраста распространённости этого типа переносимости лактозы может достигать 0—19%¹⁵.

В случае **вторичной ЛН** важно понимать, что имеет место только **осложнение основного заболевания**, поэтому усилия должны быть направлены на **устранение причины**, спровоцировавшей повреждение энтероцитов. Чаще всего это пищевая аллергия (на компоненты прикорма

или антигены продуктов из рациона кормящей матери) либо острая кишечная инфекция (в основном ротавирусная). Помимо терапии основной болезни для коррекции симптомов ЛН предпочтительна **заместительная энзимотерапия** на фоне ЕВ, поскольку это снизит вероятность **аллергической реакции** организма на чужеродный белок или компоненты смеси либо **поможет иммунной системе** в борьбе с инфекцией. Такая стратегия также будет способствовать более быстрому созреванию и обновлению энтероцитов, что позволит **оперативнее скорректировать ЛН**.

Наиболее распространённой ситуацией, когда снижения активности фермента **не связано** с повреждением энтероцитов, считают так называемую **транзиторную (преходящую) ЛН**. Это состояние характерно для **всех недоношенных** и 20% доношенных новорождённых (с функциональной незрелостью ЖКТ) в возрасте от 0 до 6 мес. Проблема обычно сходит на нет самостоятельно **по мере развития ребёнка**, а для устранения симптомов целесообразно назначение заместительной ферментной и симптоматической терапии.

Что под ударом?

Лишение ребёнка естественного питания — серьёзный фактор, увеличивающий риск **заболеваемости и смертности** детей младшего возраста, в дальнейшем лишь усугубляемый в случае неправильного введения прикорма^{16–19}. Согласно общемировой статистике ВОЗ, недостаточное или неполноценное питание — прямая или косвенная причина **60% случаев гибели среди детей** младше 5 лет²⁰. Даже при благоприятном исходе ЛН отказ от преимуществ ЕВ в пользу **низко- или безлактозных смесей** может повлиять на **всю дальнейшую жизнь** человека, нанеся ущерб интеллектуальному и социальному развитию^{20–23}.

Даже временное исключение лактозы из рациона ребёнка в **критически важные периоды** его развития может отрицательно сказаться на формировании **микрoэкологических систем**. Сам по себе молочный сахар — важнейший пробиотик, отсутствие или недостаток которого нарушает процесс **формирования микробиома ЖКТ** у младенца^{2,24}, что способ-

но серьёзно повлиять на здоровье, в том числе провоцируя **дальнейшее повреждение энтероцитов** и усугубление ЛН. Кроме того, раннее введение чужеродного белка (например, коровьего молока) способно вызвать **аллергическую реакцию**, во многих случаях индуцирующую либо дополнительно осложняющую вторичную ЛН.

Правильно расщепляемая лактоза — ещё и единственный источник **галактозы** в организме (см. инфографику), без этого простого сахара невозможен синтез галактолипидов (в т.ч. цереброзидов), необходимых для **развития ЦНС** и миелинизации нервных волокон. При элиминационной диете дефицита галактозы не избежать, вследствие чего для оптимального развития нервных волокон ребёнка имеет смысл отдавать предпочтение альтернативной стратегии — сокращению лактозной нагрузки ЕВ под прикрытием ферментозаместительной терапии.

Выиграть сражение и войну

Если ребёнок находится на ЕВ, то одним из возможных методов **снижения лактозной нагрузки** на ЖКТ может быть **сцеживание «переднего» молока**, максимально богатого углеводами, непосредственно перед кормлением. После этого младенца прикладывают к груди, и он высасывает «заднее» молоко с меньшим количеством углеводов, богатое жирами. Данный способ рекомендуют консультанты по ЕВ, однако сцеживание следует проводить с осторожностью во избежание **гиперлактации**. Помимо этого приёма кормящим матерям имеет смысл придерживаться **безлактозной диеты** с исключением цельного молока, творога, мягких сыров, сливочного масла и ограничением кисломолочных продуктов.

В период терапии вторичной ЛН особое внимание необходимо уделить **фармакотерапии**, поскольку многие препараты для лечения сопутствующих заболеваний **содержат лактозу** (молочным сахаром подслащены многие пробиотики и пребиотики промышленного производства, некоторые лекарственные средства для симптоматической терапии метеоризма)²⁵. Их применение может **усугубить** проявления ЛН, поэтому во время терапии этого заболевания следует избегать назначения ребёнку медикаментов, содержащих лактозу.

Подход, предусматривающий заместительную энзимотерапию на фоне сохранения ЕВ, **одобрен современными** рекомендациями^{25–29}, купирует симптомы ЛН и хорошо переносится детьми, особенно при использовании фермента высокого качества. Различные исследования демонстрируют **эффективность метода**^{30–32} в том числе для терапии первичной непереносимости лактозы³³. Использование препаратов лактазы позволяет довольно **быстро купировать симптомы** ЛН, сохраняя при этом все преимущества ЕВ для ребёнка и матери³⁴.

Лактазу необходимо добавлять **при каждом кормлении**. Вначале сцеживают 10–20 мл грудного молока, размешивают в нём препарат, оставляют для ферментации на предписываемое инструкцией время (от 2 до 30 мин). Ребёнка **начинают кормить с ложки именно этой порцией**, после чего прикладывают к груди. Дозировку фермента на период функционального созревания ЖКТ или восстановления эпителиальных клеток кишечника (от 1 до 3–6 мес) подбирает педиатр, опираясь на разовый объём потребляемого молока (на 100 г нужно

С молоком матери

Стратегия отказа от ЕВ в пользу специальных лечебных смесей при ЛН противоречит позициям ВОЗ и ЮНИСЕФ, которые **подчёркивают исключительную важность** грудного молока (особенно в первые 4–6 мес жизни ребёнка) в своей совместной глобальной стратегии в отношении питания детей грудного и раннего возраста^{20,35,36}. Такой подход также расходится с позицией других экспертных организаций: Американского общества педиатров³⁷, Всемирной организации гастроэнтерологов³⁸, Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии³⁹, Европейского общества детских инфекционистов³⁹.

Согласно недавно опубликованным данным, ЕВ положительно влияет почти на все известные функции кишечника¹. Так, молоко содержит нейромедиаторы, регулирующие перистальтику кишки и тонус сосудов, кровоснабжающих ЖКТ, в то же время на фоне ЕВ **быстрее созревают и обновляются энтероциты**, что позволяет раньше достичь зрелости ЖКТ. В свою очередь искусственные лечебные смеси лишены этих регуляторных субстанций, что может дополнительно снижать шансы на **быстрое восстановление** активности фермента при транзиторной и вторичной ЛН, характерное для детей на ЕВ.

Невозможность ЕВ (близкого контакта с матерью и получения собственно молока) снижает эндогенную выработку эндорфиноподобных веществ, нормализующих **перистальтику и уменьшающих болевые ощущения**. Так как грудное молоко содержит факторы роста и другие регуляторные вещества, необходимые для полноценного развития ЖКТ, оказывает бифидогенное действие и ускоряет процесс регенерации слизистой оболочки тонкой кишки, оно обеспечивает и своевременное восстановление лактазной активности. Входящие в состав субстрата нутриенты (лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А, цитокины, витамины С и А, антиоксиданты) необходимы для обеспечения **неспецифической защиты слизистых оболочек ЖКТ** и долгосрочной стимуляции иммунокомпетентности организма⁴⁰.

Масштабное проспективное исследование, проведённое в Бостоне (США), выявило зависимость между **продолжительностью ЕВ, интеллектуальными способностями** и речевым развитием младенца⁴¹. В указанной работе 1312 детей 3–7 лет прошли стандартные тесты на моторные навыки, **речевое развитие** и пространственное мышление.

Анализ показал, что с каждым дополнительным месяцем ЕВ результаты тестов на речевое развитие в 3-летнем возрасте улучшались на **0,21 балла**, а в 7 лет — уже на **0,35 балла**. При этом в отношении моторных навыков подобной корреляции выявлено не было. Схожий результат получили испанские исследователи, проанализировав данные 1346 детей⁴².

7 мг или 700 ЕД лактазы). Длительность ферментотерапии у детей раннего возраста устанавливают индивидуально в зависимости от выраженности клинических симптомов. Отменять препарат можно после стойкой нормализации стула, исчезновения метеоризма и болей в животе и при условии удовлетворительных темпов прибавки массы тела.

Перечисленные правила накладывают определённые ограничения на использование метода: состояние младенца напрямую зависит от **ответственности матери**, вынужденной даже в ночное время обеспечивать дотацию необходимого фермента, прежде чем прикладывать ребёнка к груди. Кроме того, требуется дополнительная посуда и возможности для сцеживания, что серьёзно затрудняет организацию кормления **в общественных местах** (необходимы особые условия, например комната матери и ребёнка). К другим возможным недостаткам терапии можно отнести индивидуальную

непереносимость одного или нескольких компонентов, входящих в состав средства, особенно если в нём есть **красители, ароматизаторы** или другие вспомогательные вещества, а также **высокую стоимость** качественных препаратов лактазы. В то же время следует учитывать, что лечебные смеси для детского питания также недёшевы, а их применение в случае прекращения ЕВ нужно **значительно дороже**.

Практика показывает

Эффективность терапии ЛН качественными ферментными препаратами отмечена в публикациях как зарубежных, так и отечественных клиницистов. Так, одно из первых исследований возможностей метода продемонстрировало исчезновение проявлений ЛН (болевого абдоминального синдрома, метеоризма,

водянистой фракции в стуле), снижение экскреции углеводов с калом и достижение среднесуточной прибавки в весе ребёнка 5 ± 3 г/кг **в среднем в течение 5 дней** при использовании препарата «ЛактазаБэби» с каждым кормлением. Для всех детей удалось сохранить ЕВ¹.

Во втором исследовании⁴³ после приёма того же препарата лактазы у новорождённых заметно снизилась интенсивность метеоризма, беспокойства, уменьшился объём срыгиваний. Исчезновение или значимое уменьшение частоты и интенсивности **кишечных колик** было отмечено родителями пациентов в среднем **уже через 3 дня**. У большинства детей (94,4%) через 10 дней терапии частота стула нормализовалась (до 1–2 раз в сутки), что говорит о быстром **купировании диарейного синдрома**. Постепенно исчезали патологические примеси в кале: копрологическое исследование показало заметное уменьшение или полное исчезновение слизи, омыленного жира, других признаков избыточного брожения. В среднем за первый месяц лечения **прибавка массы тела** составила $954 \pm 88,8$ г. Эффективность препарата была отмечена и в других работах^{44,45}.



Переводить детей на низко- и безлактозные смеси при первом подозрении на ЛН **неоправданно**, особенно без подтверждения правильности диагноза результатами лабораторных тестов. Более рациональная и современная стратегия — **заместительная энзимотерапия** с использованием качественных препаратов лактазы. Данный подход патогенетически обоснован, позволяет довольно быстро **устранить основные проявления** заболевания и **сохранить преимущества ЕВ не только для ребёнка, но и для матери**. Только в отдельных клинических ситуациях, требующих полной элиминации лактазы из рациона ребёнка, а также в случае невозможности использования ферментных препаратов у детей, находящихся на ЕВ, имеет смысл рассматривать вопрос об использовании лечебных безлактозных смесей, тщательно взвешивая все «за» и «против». **SP**

Стандарты заботы

«ЛактазаБэби» — оригинальный (и наиболее популярный в России) препарат лактазы, его производство организовано в соответствии со стандартами GMP (США)⁴⁶. Показан для устранения непереносимости молочных продуктов, составляющих **основу питания** детей первого года жизни. При добавлении содержимого капсулы в молоко для ферментации лактозы необходимо всего 2–3 мин, в то время как при использовании других средств процесс требует заметно больше времени (до 15–30 мин). Одна капсула содержит количество лактазы, необходимое для ферментации 7 г лактозы или 100 мл грудного молока (7 мг или 700 ЕД фермента).

В отличие от других препаратов лактазы, в состав «ЛактазаБэби» не входят красители и ароматизаторы, что снижает вероятность **аллергических реакций** во время лечения, а благодаря биоидентичности применение препарата **не провоцирует побочных эффектов**^{1,43–45} (за 15 лет с момента внедрения на российский рынок не было получено ни одного сообщения о нежелательных реакциях). Исследованиями также не зафиксировано случаев **недостаточной клинической эффективности** «ЛактазаБэби».

Новая форма выпуска лактазы — жидкая, в виде капель для приёма внутрь. Такое средство удобнее в применении, однако после вскрытия упаковки его **необходимо хранить в холодильнике**, поскольку этот фермент относится к веществам, быстро разрушающимся под воздействием тепла.

[Заместительная ферментотерапия позволяет купировать боли в животе, метеоризм, нарушения стула, снизить экскрецию углеводов с калом и нормализовать прибавку массы тела ребёнка в среднем за 5 дней лечения.]

Библиографию см. на с. 88–95.

«солнечные пули» иммунитета: витамин D и ЧБД

Влияние коррекции дефицита витамина D на оздоровление
часто болеющих детей



Авторы: Ирина Николаевна Захарова, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского РМАНПО Минздрава России, засл. врач РФ, президент Ассоциации врачей по содействию в повышении квалификации педиатров, президент Ассоциации по изучению витамина D; Ольга Александровна Быкова, StatusPraesens (Москва)

Известный советский лозунг «всё лучшее — детям» сегодня всякий готов толковать по-своему. Однако достаточно взглянуть на ретрофотографии, чтобы стала очевидной **непоказная забота** о будущих поколениях. Пока родители трудились на стройках социализма, претворяя в жизнь «задачи партии и правительства», работники детских садов и яслей выполняли **тщательно спланированные мероприятия по оздоровлению**: в хорошую погоду организовывали прогулки и активные игры на улице, а летом — выезд на дачи. Школьники получали путёвки в пионерские лагеря, родители с детьми — в санатории и дома отдыха. Врачи тоже стремились «на всю катушку» использовать свежий воздух и солнце, дарящее, как считали, не только хорошее настроение, но и **витамин D**.

В наши дни возможностей для оздоровления, причём **круглогодичного**, ничуть не меньше: поездки к морю и на дачу — на любой вкус и бюджет, в магазинах царит гастрономическое изобилие, а на полках аптек расположились многочисленные витаминные комплексы. Однако, несмотря на кажущуюся благоприятность ситуации, что-то идёт не так: отечественные эксперты отмечают **нехватку витамина D** практически у **двух третей детей младшего возраста**. Более того, растущий тренд D-дефицита регистрируют во всём мире. Оказалось, что количество солнечных дней в году, равно как и географическая привязка места жительства — далеко не главные аргументы в вопросе обеспеченности организма витамином D. Как изменится состояние часто болеющих детей после нормализации их D-статуса?

Тема серьёзная: при изучении 52 посмертных эпикризов пациентов в возрасте от 2 дней до 10 лет **выявленный D-дисбаланс обнаружен в 79%**: у 17 выявлен дефицит (25 нмоль/л и менее), у 24 — недостаточность (25–49 нмоль/л). У 10 детей отмечен субоптимальный уровень (50–79 нмоль/л), и только у одного ребёнка посмертно выявлено нормальное содержание

этого витамина (более 80 нмоль/л)¹. Предположение, что так или иначе смерть этих детей была связана именно с D-дефицитом, пока бездоказательно: скорее эти печальные данные подтверждают широкую распространённость гиповитаминоза D с самого рождения и «задействованность» этого микронутриента в сохранении и поддержании здоровья.

История с географией

Настоящей «ахиллесовой пятой» **D-баланса** в организме служит его **зависимость от кожного синтеза** витамина под действием солнечного света и **алиментарного фактора**. Нынешние представители *Homo sapiens* больше не получают столько солнечного облучения, как предки, а пищевые источники

витамина D (главным образом жирная морская рыба) ограничены и не везде легкодоступны. В результате лишь немногие современники могут похвастаться оптимальным содержанием витамина D, а регистрация показателей ниже 25–37 нмоль/л — далеко не редкость.

Ретроспективно оценивая образ жизни и здоровье прошлых поколений и сравнивая их с нынешними, специалисты допускают мысль, что **длительность инсоляции** (а значит, и «насыщенность» организма витамином D) у наших предков действительно была выше, чем у нас. Тем не менее люди болели рахитом во все времена. Так, по данным палеопатологического исследования в Лондоне (Великобритания)*, его признаки были выявлены у 21% детей, причём у каждого четвёртого ребёнка именно это заболевание стало причиной смерти².

Проблема дефицита витамина D, как показывает практика и результаты эпидемиологических наблюдений, акту-

альна не только в регионах с пониженной инсоляцией. Об эпидемии гиповитаминоза D бьют в набат в Испании, Хорватии, Индии и других странах, где солнечных дней в году несравнимо больше, чем в России^{3–7}.

В Турции, например, до трети детей к весне имеют дефицит и недостаточность этого микронутриента, а к концу лета распространённость дисбаланса сокращается до 13%, но не падает до нуля⁷. В Индии гиповитаминоз D объявлен настоящей пандемией: по данным местных экспертов, 85–100% школьников, 44–67% младенцев, 42–74% беременных и 70–81% кормящих матерей испытывают нехватку витамина D разной степени выраженности^{5,6}. У детей и подростков, проживающих в Тихоокеанском регионе, уровень этого витамина гораздо ниже, чем у взрослых, у европейцев и у населения Ближнего Востока показатели хуже, чем у жителей Северной Америки⁸.

[Длительность инсоляции у наших предков была больше, чем у современного человека. Однако и тогда дети болели рахитом, и сейчас эпидемия гиповитаминоза D захватывает в том числе «солнечные» страны.]

Экскурс в недалёкое прошлое

Методические рекомендации Минздрава СССР «Профилактика и лечение рахита у детей раннего возраста» были выпущены в 1990 году¹¹. Согласно этому документу, для предупреждения рахита у доношенных детей раннего возраста была рекомендована **ежедневная готация этого витамина в дозе 400–500 МЕ**, начиная с возраста 3–4 нед. Причём для жителей средней полосы страны такая мера была предусмотрена на период недостатка солнечного света (т.е. осенью, зимой и весной). С июня по сентябрь естественной инсоляции, по мнению экспертов, было достаточно.

При наличии **рисков**, например, экстрагенитальных заболеваний у матери, синдрома мальабсорбции у ребёнка, врождённых заболеваний гепатобилиарной системы; детям от многоплодной беременности, часто болеющим, рождённым после малого интергенетического интервала, находящимся на искусственном вскармливании предусмотрено увеличение суточной дозы витамина D до 1000–1500 МЕ¹¹.

В современных условиях эти рекомендации требуют корректировки, особенно в той части, которая предполагает сезонность профилактики. Сложная экологическая обстановка, особый, практически затворнический образ жизни детей, **ограничивающий пребывание на солнце**, отсутствие в России программ по обогащению продуктов питания витамином D — повод **отказаться от летних перерывов** в витаминопрофилактике.

Совсем парадоксальный эпидемиологический факт отмечен в Южном Пенджабе (Пакистан). По результатам обследования местных беременных (средний возраст 25 лет), 85% из которых достаточное время пребывали на солнце, у 44,8% выявлен тяжёлый D-дефицит (уровень кальцидиола, или 25-гидроксивитамина-D, менее 20 нмоль/л), у 49,3% — умеренно выраженный (менее 30 нмоль/л) и только у 5,9% отмечена «всего лишь» недостаточность (менее 50 нмоль/л)⁹. Оптимальный уровень не был зарегистрирован ни у одной обследованной женщины**.

В 2014 году опубликованы данные масштабного систематического обзора, включившего 195 исследований, проведённых в 44 странах мира с участием более 168 тыс. человек: примерно **37,3% населения испытывают существенный D-дефицит**⁸.

В нашей стране ситуация не менее плачевная: по данным проведённого нами многоцентрового когортного исследования «Родничок»¹⁰, в котором приняли участие 1230 российских детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, только у каждого третьего ребёнка уровень 25(OH)D достигает нормальных значений, 24,4% испытывают недостаточность этого витамина и 41,7% — его дефицит, причём все эти параметры **не зависят** от географического расположения места проживания и количества солнечных дней в году.

Нам удалось выявить **возрастные особенности** обеспеченности российских детей витамином D. Так, нормальные показатели были зафиксированы почти у 60% обследованных в возрасте 6–12 мес, не более чем у 30% на втором году жизни и только у 13% — третьем.

По сути, такая печальная эпидемиологическая статистика подтверждает, что **географическим фактором** в этиологии гиповитаминоза D **можно смело пренебречь**. D-дефицит — настоящий бич всего человечества, а не только жителей «эндемичных регионов» выше 42-й географической широты.

* Солнечных дней в Лондоне за год больше, чем в Москве (61 против 55), а расположена столица Великобритании южнее — на 51° северной широты.

** Для перевода единиц нмоль/л в нг/мл необходимо разделить число на 2,5.

В зоне особого внимания

Сегодня причины D-недостаточности у детей и подростков хорошо изучены¹². В качестве основных факторов выделяют снижение потребления или синтеза витамина D, анатомические или функциональные нарушения ЖКТ ребёнка или разрушение предшественников активной формы витамина — кальцитриола.

Перед вероятностью формирования D-дефицита наиболее уязвимы **младенцы на грудном вскармливании**, чьи матери не получают соответствующей нутритивной поддержки, но и искусственное вскармливание без дополнительного введения холекальциферола не позволяет полностью компенсировать потребности ребёнка^{12–14}. Ранее было принято считать, что в грудном молоке содержание витамина D стабильно (на уровне 0,05 мг/дл), однако сейчас исследователи испытывают меньший оптимизм, доказав, что у многих кормящих женщин обеспеченность витаминами далека от нормы.

Медикаментозная профилактика гиповитаминоза D **на первом году жизни необходима абсолютно всем** независимо от вида вскармливания. Не менее актуален и вопрос обеспеченности витаминной поддержкой детей 2–3 лет, поскольку их рацион далеко не всегда содержит достаточное количество витамина D, да и его синтез под воздействием солнечных лучей зачастую затруднён.

Вообще открытое солнце, похоже, «палка о двух концах», а **не панацея** от гиповитаминоза D, и традиционный расчёт на этот естественный природный стимулятор D-синтеза нужно критически переоценить. Так, по данным французского наблюдения¹⁵, дети, гуляющие на солнце и в полутени, **независимо от своего фототипа кожи** рискуют получить минимальную эритемную дозу* значительно раньше, чем в их коже успеет синтезироваться адекватное количество предшественников кальцитриола**.



© underworld / Shutterstock.com

[Сверхвысокие дозы витамина D (10 000 МЕ и более) способны оказывать иммуносупрессивное действие — этот эффект используют для лечения иммуновоспалительных расстройств (например, рассеянного склероза).]

Дозы: точку ставить рано

Оптимальное количество дополнительного витамина D всё ещё обсуждают специалисты во всём мире. «Зимнюю» дотацию холекальциферола в дозе 10 мкг/день*** авторы рандомизированного клинического исследования сочли недостаточной для детей, проживающих в местности на 55-й северной широте (Копенгаген, Дания): такое вмешательство не повлияло на маркёры врождённой иммунной защиты у здоровых детей 4–8 лет. Однако специалисты отметили позитивное влияние на показатели иммунитета при назначении 20 мкг/сут¹⁶.

Согласно мнению итальянских наблюдателей, дозировка 600–1000 МЕ (15–25 мкг) витамина D₃ в день слишком мала для достижения и поддержания оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке (30 нг/мл или 75 нмоль/л), по крайней мере у детей старше 1 года, проживающих на севере Италии (45° северной широты)¹⁷. В исследовании DINOS проанализировали рост сывороточного уровня 25(OH)D при ежедневных сезонных дотациях 1500 МЕ (37,5 мкг) витамина D₃. У принимавших указанную дозу с ноября по апрель показатель 25(OH)D в конце наблюдения нормализовался и составил 32 нг/мл (80 нмоль/л)¹⁷. По результатам работы авторы выразили мнение о целесообразности

* Минимальное количество УФ-излучения, вызывающее заметное покраснение (эритему) кожи.

** Под действием ультрафиолетовых лучей В (UVB) без участия каких-либо ферментов холестерин кожи преобразуется в холекальциферол (витамин D₃). После синтеза в дерме и транспортировки в печень из последнего образуется малоактивный метаболит кальцидиол — 25(OH)D₃, который, связываясь со специфическим транспортным белком (6S-глобулином), поступает в почки, где под действием гидроксилаз превращается в наиболее активный метаболит витамина D — кальцитриол.

*** 1 МЕ витамина D — биологический эквивалент 0,025 мкг холе- или эргокальциферола.

ности продления вмешательства по май включительно и о допустимости более высоких доз, особенно у подростков и детей с тёмным цветом кожи¹⁷.

Однако следует отметить, что **сверхдозы** витамина D способны оказывать **иммуносупрессивное действие** — этот феномен применяют в испытаниях холекальциферола при лечении иммуновоспалительных расстройств (например, рассеянного склероза). Однако в этих работах используют не просто большие, а очень большие дозировки, что позволяет достичь высочайших уровней 25(ОН)D. Например, при ежедневном введении 10 000 МЕ средние уровни 25(ОН)D «взлетают» до 179 ± 76 нмоль/л (!), при этом подавляется пролиферативный ответ лимфоцитов и моноцитов периферической крови¹⁸. Доказано, что холекальциферол в больших дозах ингибирует воспаление *in vitro* и *in vivo*^{19,20}. Безусловно, клинические последствия введения разных доз ещё предстоит определить, но уже очевидно, что витамин D в большом количестве подавляет иммунитет.

Российские рекомендации

В нашей стране с 2017 года действует **Национальная программа** по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России²¹. Для **профилактики** гиповитаминоза D рекомендованы следующие дозировки холекальциферола (в зависимости от возраста):

- 1–6 мес — 1000 МЕ/сут;
- 6–12 мес — 1000 МЕ/сут (проживающим на севере РФ — 1500 МЕ/сут);
- 1–3 года — 1500 МЕ/сут;
- 3–18 лет — 1000 МЕ/сут (проживающим на севере РФ — 1500 МЕ/сут).

Важнейшим акцентом программы и практическим выводом следует считать необходимость **профилактического приёма** холекальциферола в возрастных дозировках **всеми детьми** без исключения и **без оглядки на время года**.

С **лечебной целью** препараты витамина D назначают пациентам из групп риска, в частности родившимся с низкой

и экстремально низкой массой тела, с ожирением, сахарным диабетом и др. Преждевременное завершение внутриутробного этапа развития предполагает повышенную потребность недоношенных в пищевых компонентах и микронутриентах, при этом незрелость пищеварительной системы и высокий темп постнатального роста требуют поступления **адекватного количества** кофакторов метаболизма. Эти пациенты нуждаются в дотации витамина D в дозе не менее 800–1000 МЕ/кг в сутки^{22,23}. В настоящее время с лечебной и профилактической целью применяют холекальциферол (D₃) или кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол — активная форма).

С дефицитом витамина D чётко ассоциированы детское и подростковое ожирение и сниженное содержание адипонектина, в связи с чем таким пациентам рекомендуют дополнительный приём холекальциферола в количествах, соответствующих возрасту²⁴.

Для **подбора лечебных доз** холекальциферола, согласно национальной программе, клиницисту следует опираться на уровень 25(ОН)D в сыворотке крови²¹:

- 20–30 нг/мл — 2000 МЕ/сут на протяжении 1 мес;
- 10–20 нг/мл — 3000 МЕ/сут на протяжении 1 мес;
- менее 10 нг/мл — 4000 МЕ/сут на протяжении 1 мес.

«Больная» тема

Особую медицинскую и социальную значимость в современной педиатрии сегодня имеет проблема **часто болеющих детей** (ЧБД). Этот термин практикующим специалистам предложили в 1986 году акад. РАН А.А. Баранов и проф. В.Ю. Альбицкий, включив в критерии оценки частоты ОРВИ в течение года по возрастным категориям пациентов²⁵:

- до 1 года — 4 раза и более;
- от 1 до 3 лет — 6 раз и более;
- от 3 до 5 лет — 5 раз и более;
- старше 5 лет — 4 раза и более.

Даже несмотря на широкое применение этого термина, его не следует рассматривать как диагноз, но однозначно стоит воспринимать в качестве маркера для каждого специалиста — такие **пациенты нуждаются в особом профессиональном внимании**.

К сожалению, болезни органов дыхания (в том числе вследствие ОРВИ) не уступают лидирующих позиций в структуре детской заболеваемости, составляя 60–65% от всех впервые установленных диагнозов²⁶. Нередко в основе частого возникновения респираторных инфекций лежит истощение возможностей иммунной системы. Именно поэтому новые доказательные данные о связи витамина D с иммунитетом показывают клиницистам **перспективу** комплексной реабилитации ЧБД^{27–32}.

Одно из самых масштабных исследований, подтвердивших **связь между уровнем 25(ОН)D и заболеваемостью респираторными инфекциями**, провели в США: в нём приняли участие 18 883 ребёнка³³. У 24% исследуемых, недавно перенёвших инфекционное заболевание верхних дыхательных путей, показатель 25(ОН)D составил 10 нг/мл, у 20% — менее 30 нг/мл и у 17% — 30 нг/мл и более.

Сильные спортивные!

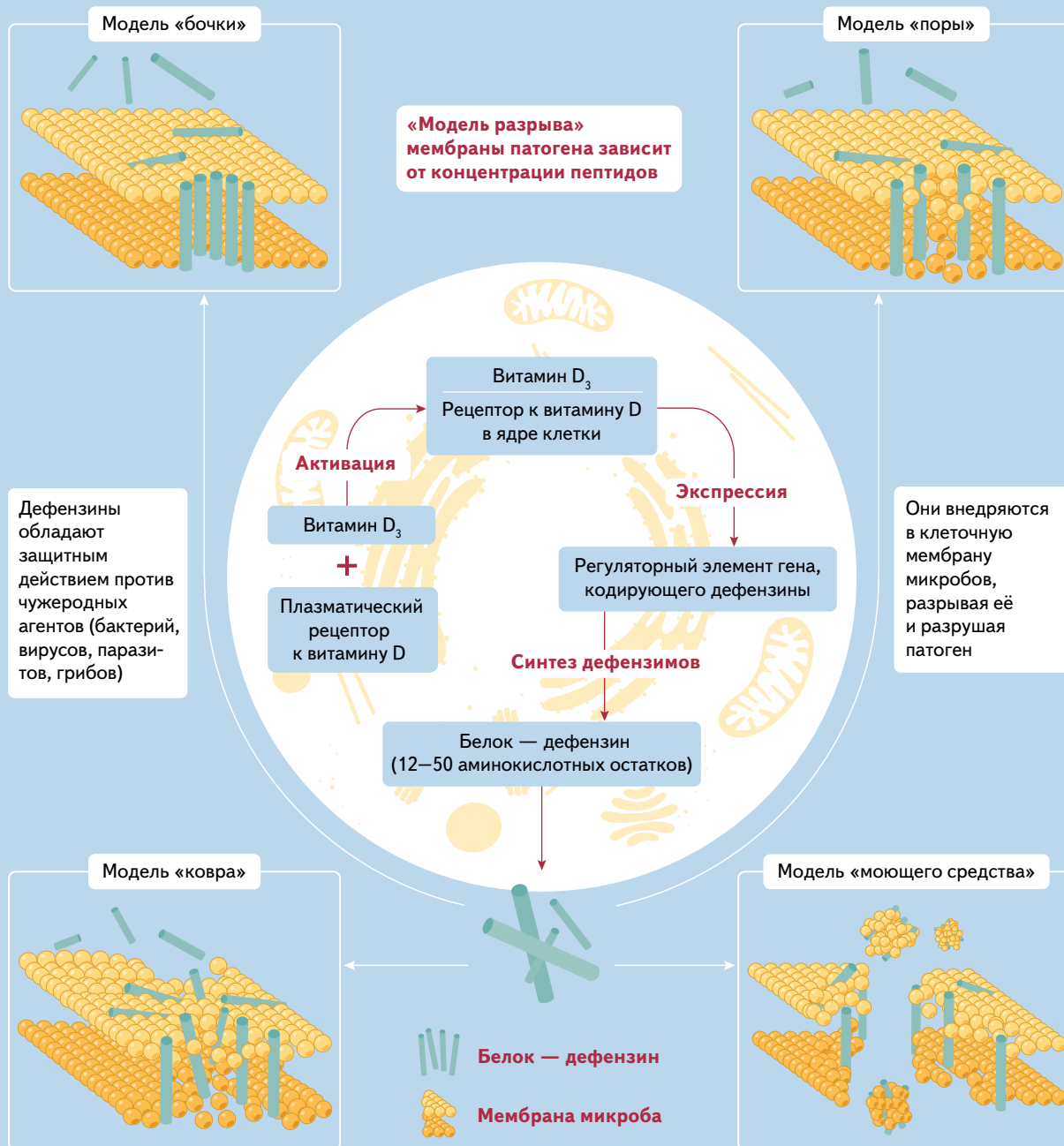
От витамина D зависит **функция скелетных мышц и физическая работоспособность** детей — к такому выводу пришли специалисты, сопоставив уровень 25(ОН)D в крови и результаты выполнения спортивных тестов (измерение силы мышц, прыжков в высоту и длину, бега и ловкости) 125 участниками³⁴. Концентрация 25(ОН)D в плазме **положительно коррелировала** с мышечной силой, прыжками в высоту и в длину с места.

Медикаментозную коррекцию указанных показателей международная группа учёных из Хорватии, Италии и Туниса не проводила, а потому и не дала заключения о возможности применения дотаций витамина D **для улучшения физических параметров** у здоровых детей³⁴.

СПЯЩИЕ СТОРОЖА



ВИТАМИН-D-ЗАВИСИМЫЕ ПЕПТИДЫ — В ПОМОЩЬ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЕ



ВЫВОД: Защитные олигопептиды — дефензины — обладают **широчайшим спектром** антимикробного действия. Однако этот эффективный механизм противoinфекционной устойчивости не будет запущен при **дефиците витамина D**.



[Дотация 14 000 МЕ витамина D в неделю уменьшает частоту ОРВИ в холодное время года на 24%; содержание 25(ОН)D обратно коррелирует с тяжестью течения респираторных инфекций.]

В Китае обнаружили обратную ассоциацию между уровнем 25(ОН)D в сыворотке и **внебольничной пневмонией**³⁵. В этом observational исследовании наблюдали детей в возрасте от 3 дней до 14 лет ($n=1582$) с воспалением лёгких и связанным с ним сепсисом. Абсолютно у всех госпитализированных выявлены недостаточность или дефицит витамина, но **более низкие** его уровни зарегистрированы у пациентов с **сепсисом**. Авторы работы заявили, что дети с низким уровнем кальцидиола в сыворотке могут иметь повышенный риск дисфункции органов и потребность в искусственной вентиляции лёгких³⁵. По данным другого наблюдения, D-дефицит предрасполагает к **осложнённому течению инфекций ЛОР-органов** у детей³⁶.

В систематическом обзоре и мета-анализе observational исследований 2017 года (12 испытаний; $n=2279$)³⁷

отмечено, что у детей с инфекциями нижних дыхательных путей средние уровни 25(ОН)D значительно ниже, чем в контрольной группе. При этом выявлена обратная корреляция этого показателя с тяжестью болезни. Согласно выводам вьетнамских наблюдателей, D-дотации в дозе 14 000 МЕ/нед не снижали заболеваемость гриппом, но **достоверно уменьшали сезонную частоту других ОРВИ** на 24%³⁸.

Интересные данные систематического обзора (11 плацебо-контролируемых исследований и 5660 пациентов) были опубликованы в 2013 году³⁹. Учёные подтвердили, что в противостоянии патогенам витамин D **реализует несколько программ**, в результате чего происходит **купирование воспаления** и **индукция антимикробного пептида** кателицидина, обладающего **мощным бактерицидным потенциалом** в отношении бактерий

(в том числе микобактерий туберкулёза) и **противовирусным действием**^{40,41}. В целом же дополнительная дотация холекальциферола позволила обеспечить защитный эффект против респираторных инфекций ($OR=0,64$; 95% ДИ 0,49–0,84).

Авторы систематического обзора 2018 года обнаружили достоверную связь между состоянием баланса витамина D в организме, окислительным стрессом и воспалением у детей и подростков⁴².

К настоящему времени безоговорочно подтверждено дозозависимое улучшение D-баланса в организме детей^{17,43} при приёме витаминных добавок, но в отношении влияния на частоту вирусных инфекций выводы учёных об оптимальных дозах микронутриента расходятся. Например, канадские специалисты не подтвердили преимуществ от приёма более высоких доз холекальциферола в зимнее время. В общей сложности 349 пациентов в возрасте 1–5 лет получали 2000 МЕ/сут пероральных добавок витамина D в течение как минимум 4 мес с сентября по май, а 354 участника — 400 МЕ⁴³. Среднее число лабораторно подтверждённых инфекций верхних дыхательных путей на одного ребёнка и время до первого лабораторно подтверждённого заболевания в обеих группах совпали, однако уровни 25(ОН)D в сыворотке крови достоверно различались (48,7 и 36,8 нг/мл в группе с высокой и низкой дозой соответственно). Возможно, разница профилактического эффекта разных доз витамина в отношении ОРВИ в обеих группах не успела проявиться в связи с коротким периодом превентивного вмешательства. Так, у детей с серповидно-клеточной анемией назначение витамина D₃ позволило **снизить частоту респираторных заболеваний** более чем **в 2 раза**, но только на второй год профилактического приёма⁴⁸.

О том же косвенно свидетельствуют данные крупнейшего метаанализа 2007 года (18 РКИ; $n=57\,311$), в котором показана ассоциация между потреблением микронутриента и снижением смертности у взрослых. Так, при дотациях этого жирорастворимого витамина риск смерти снизился на 7% за 5,7 года наблюдений⁴⁴. При этом важно, чтобы **витаминпрофилактика была гли-**

тельной: авторы более позднего метаанализа (2013) выявили снижение риска смерти от всех причин при D-витаминном вмешательстве на протяжении 3 лет и более (ОР=0,94; 95% ДИ 0,90–0,98), однако при более коротком периоде дотации улучшения показателя смертности не обнаружено⁴⁵.

Соучастник всего

В последние годы на биологические эффекты витамина D всё чаще направлены научные поиски во всём мире⁴⁶. И если значимость микронутриента для минерального обмена и профилактики рахита доказана уже давно^{47–49}, то в наше время всё большую популярность набирает **изучение внекостного действия кальцитриола**^{46,50}. К настоящему времени установлены прямые корреляции D-дефицита в организме с заболеваемостью сахарным диабетом, астмой, ревматоидным артритом и др., **риском злокачественных процессов** (в частности, рака тонкой и толстой кишки, простаты, поджелудочной и молочных желёз)^{51–57}.

Роль витамина D в формировании иммунного ответа хорошо изучена. Так, известно, что его мембранные и нуклеарные рецепторы присутствуют практически во всех клетках иммунной системы — нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, эпителиальных клетках^{58–60}. На фоне повышения содержания витамина D в организме снижается концентрация ИЛ-8 и в **1,9 раза** уменьшается частота эпизодов инфекций дыхательных путей ($p < 0,001$).

За последние годы учёными обнаружено множество генов, работу которых регулирует витамин D. Фрагменты генетической конструкции, получившие название **VDRE (vitamin D response elements)**, примыкают к генам, активируемым белковым комплексом VDR–RXR. VDRE кодируют пептиды кателицидин и дефензины. Основная задача дефензинов (антимикробных пептидов) состоит в реализации врождённого иммунитета⁶¹. По своей структуре эти антимикробные пептиды — небольшие (содержат 12–50 аминокислотных остатков) молекулы, обладающие **антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противопаразитарным** действием. Взаимодействуя с клеточной мембраной возбудителя, дефензины деформируют её поверхность, что в конечном итоге повышает проницаемость оболочки и уязвимость патогенов.

Несмотря на то что дефензины были открыты в 1956 году⁶², под ныне существующим названием они стали известны лишь спустя 29 лет⁶³. В макрофагах, лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах преимущественно обнаруживают α -дефензины: их основная роль заключается в регуляции качественного и количественного состава кишечной микробиоты⁶⁴. Эпителиальные клетки желудочно-кишечного, респираторного и уrogenитального трактов, кератиноциты синтезируют β -дефензины, и именно им отведена важнейшая роль преграды на пути инфекции⁶⁵.

Для реализации противомикробного действия эти вещества проходят **три этапа**: накопление на поверхности патогенов, взаимодействие с анионными группировками фосфолипидных мембран и образование **сквозных пор** в оболочке бактерий⁶⁶. Кроме того, пептиды используют «ковровую» технику⁶⁷: чрезмерная концентрация антимикробных пептидов на поверхности бактерий обеспечивает множественные диссеминированные

разрывы мембраны и гибель микробной клетки. Небольшие размеры позволяют дефензинам свободно проникать внутрь патогенов⁶⁸, ингибируя синтез ДНК и РНК, фосфолипазы и рибосом^{68–70}.

Отечественные исследователи **доказали взаимосвязь** между обеспеченностью организма витамином D и уровнем антимикробных пептидов⁷¹. В эксперименте участвовали 107 детей в возрасте от рождения до 3 лет, которых в зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови разделили на три группы. В первую вошли 35 пациентов с показателем 25(ОН)D 30 нг/мл и более, во вторую — 40 с уровнем 20–30 нг/мл и в третью — 32 ребёнка с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл). В зависимости от выявленной недостаточности участникам был назначен приём холекальциферола на протяжении 1 мес в дозах 1000, 2000 и 3000 МЕ/сут соответственно. В результате во всех трёх группах отмечен **существенный прирост уровня β -дефензина** в сравнении с показателями до лечения:

- в первой — от 165,4 до 452,5 пг/мл;
- во второй — от 233 до 505,2 пг/мл;
- в третьей — от 386,2 до 823,3 пг/мл.

Простое сопоставление ранее полученной информации о значимости дефензинов в обеспечении устойчивости организма против респираторных инфекций позволяет говорить о **необходимости своевременной дотации** витамина D для формирования иммунитета.

[Достоверное снижение частоты ОРВИ у детей и риска смерти от всех причин у взрослых регистрируют на 2–3-м году постоянного приёма витамина D.]



История снова и снова доказывает: всё в жизни повторяется. Врачи прошлого хорошо знали, насколько важны для детей хорошее питание, полноценный отдых, пребывание на свежем воздухе и под лучами солнца. Эти оздоровительные факторы ни в коем случае нельзя исключать и сейчас, только **нужно сделать поправку** на техногенность нашего времени, чрезмерную занятость родителей, увлечённость подрастающего поколения интернетом и новые научные данные. А в свете последних коррекция микронутриентных дефицитов приобретает статус **безальтернативной стратегии**, особенно в группе ЧБД.

В первую очередь нужно корригировать дисбаланс витамина D, поскольку эффективность и безопасность именно этого вмешательства убедительно подтверждены в критериях доказательной медицины. Для решения этой задачи исправление диеты и поездка на море будут весьма кстати, однако, согласно принятой национальной программе, **приём профилактической дозы** витамина D в России **необходим всем и постоянно**. **SP**

Библиографию см. на с. 88–95.



редко, но метко

Болезни накопления гликогена: как распознать и что делать



Авторы: Елена Павловна **Зими́на**, канд. мед. наук, зав. отделением патологии раннего детского возраста НМИЦ здоровья детей Минздрава России; Андрей Николаевич **Су́ров**, канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой того же центра; Наталия Вячеславовна **Жу́ркова**, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии того же центра; Андрей Петрович **Фи́сенко**, докт. мед. наук, проф., директор того же центра (Москва)

Копирайтинг: Ирина Ипастова

Болезни накопления гликогена — редкая* группа заболеваний: их распространённость составляет около 1:20–100 тыс. живорождённых^{1,2}. Поэтому у клиницистов, как правило, практически **нет опыта ведения** таких детей: столкнувшись с расстройством в практической деятельности, его попросту «не узнают» и ставят **ошибочный или синдромальный диагноз**. Так, вместо гликогеноза могут быть выдвинуты предположения о неонатальном гепатите, болезни Гоше, мукополисахаридозе, галактоземии, гистиоцитозе X, врождённом лейкозе, фиброхолангиокистозе, опухоли печени, синдроме мальабсорбции и др.¹

Увы, такая ошибка и связанная с нею потеря времени могут дорого обойтись. Уметь распознавать орфанное заболевание важно, даже если встреча с ним в клинической практике произойдёт всего однажды. Что, впрочем, совершенно необязательно: в абсолютном выражении на территории РФ ежегодно появляются на свет **44–94 ребёнка с гликогенозом**³.

* Заболевания, распространённость которых не превышает 1:10 тыс. населения, считают редкими, орфанными⁴.

Безусловно, неонатологу или педиатру крайне **сложно детально разобраться** в патогенетических механизмах, принципах диагностики и лечения всех орфанных болезней: на сегодняшний день в Перечень редких заболеваний, опубликованный на сайте Минздрава России, включено **более 200** нозологических форм. В их числе — нарушения гликогенового обмена, в свою очередь подразделяемые ещё на множество разновидностей (табл. 1). Тем не менее **общие представления** о гликогенозах иметь всё же необходимо, чтобы своевременно заподозрить патологическое состояние и направить пациента к профильному специалисту.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, посвящёнными гликогенозам (2016)², перед **медицинской организацией** в зависимости от её уровня стоят **следующие задачи** по маршрутизации и оказанию помощи детям с этим состоянием или с подозрением на него.

- В учреждениях **I уровня: заподозрить заболевание по клиническим признакам**, по возможности — исследовать гликемические кривые при нагрузке глюкозой, направить на консультацию в медицинскую организацию **II уровня**.
- На **II уровне: верифицировать диагноз**, вести диспансерное наблюдение.
- На **III уровне: детально обследовать пациента** не реже одного раза в год с выдачей заключения по дальнейшей тактике лечения, провести ДНК-диагностику (при необходимости), организовать плановое лечение.

[чем имеем дело?]

Гликогенозы — врождённые нарушения углеводного обмена, связанные с накоплением **избыточного количества гликогена** в клетках организма и возникающими на этой почве множественными **патологическими проявлениями**. Причиной сбоев служит резкое **снижение активности** (или полное отсутствие) **ферментов**, в норме участвующих в метаболизме этого полисахарида⁵.

Заболевание известно человечеству уже почти 100 лет: в 1929 году немецкий врач Эдгар фон Гирке (Edgar von

Gierke) описал клинические и патолого-анатомические особенности двух девочек с гепато- и нефромегалией (размеры печени и почек были увеличены почти втрое и вдвое соответственно) с повышенным содержанием гликогена в тканях этих органов. Именно этот исследователь ввёл в обиход термин «гликогеноз». Позднее, в 1950-е годы, была определена **причина заболевания** — недостаточная активность ферментов, вовлечённых в метаболические превращения гликогена⁵.

Гликоген представляет собой **полисахарид**, образованный остатками глюкозы. Это преимущественная **форма хранения энергии** в организме и её **основной резерв**, который по мере необходимости (в промежутках между приёмами пищи, при интенсивных физических нагрузках) может быть **быстро мобилизован** для поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови. Такие запасы есть практически во всех органах и тканях, однако их **особенно много** в печени и мышцах.

[Патогенез подтипов гликогенозов различен в зависимости от вида ферментной недостаточности, однако с практической точки зрения важна их общая черта — множественные метаболические нарушения.]

В процессах распада и синтеза этого углевода задействовано множество ферментов, и в зависимости от того, какой из них дефектен, выделяют несколько разновидностей гликогенозов. Наиболее распространён **1-й тип** (около 25% всех нарушений обмена гликогена), в свою очередь классифицируемый на подтипы 1a и 1b. Он ассоциирован с недостаточностью **глюкозо-6-фосфатазы**: при подтипе 1a нарушена активность самого фермента, при 1b — «поломан» глюкозо-6-фосфатный транспортный белок*.

Патогенез подтипов различен в зависимости от вида ферментной недостаточности, однако с практической точки зрения важна **общая черта** всех гликогеновых болезней — **множественные метаболические нарушения**⁵. Рассмотрим их подробнее на примере гликогеноза 1-го типа, ассоциированного с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы в печени, почках, слизистой оболочке кишечника.

Важнейшее проявление этого заболевания — **гипогликемия**⁵. В норме за стабильное содержание глюкозы в крови отвечают регулярное питание (углеводы служат экзогенным источником этого моносахарида) и эндогенное образование благодаря двум процессам — **гликогенолизу** (расщеплению гликогена) и **глюконеогенезу** (синтезу *de novo* из неуглеводных соединений). Глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечные реакции этих двух метаболических путей, благодаря чему организм может поддерживать **постоянную концентрацию** вещества в крови между приёмами пищи.

При гликогенозе 1-го типа оба процесса прекращаются на этапе преобразования глюкозо-6-фосфата в глюкозу под действием глюкозо-6-фосфатазы. Как результат, гипогликемия развивается у ребёнка **даже при незначительном голодании**. Содержание инсулина на фоне гипогликемии относительно низкое, а глюкагона — высокое.

Второе следствие заболевания — **лактатацидоз**⁵. В норме при анаэробном гликолизе в мускулатуре и красных кровяных клетках образуется **молочная кислота**, затем поступающая в печень и метаболизируемая **двумя путями** — в цикле трикарбоновых кислот (в жирную кислоту), а также благодаря глюконеогенезу.

При гликогенозе 1-го типа превращения протекают не полностью — лактат не преобразуется в глюкозу, что и приводит к развитию лактатацидоза. Уровень лактата в крови больных **в 4–8 раз** превышает физиологические показатели.

Ещё одним проявлением заболевания служит **гиперлипидемия**⁵. Состояние

* Трансмембранный белок, который «перекидывает» субстрат действия фермента из цитозоля клетки к самому ферменту, заключённому в эндоплазматическом ретикулуме. И обратно.

Таблица 1. Характеристики различных типов гликогеновой болезни^{6–10}

Тип гликогеноза	Дефектный фермент	Органы-мишени	Особенности
Ia болезнь Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	Мышцы, печень, почки, слизистая оболочка кишечника, кроветворные органы	Гипогликемия, лактоацидоз, гиперурикемия, гиперлипидемия, гепатомегалия, отложения гликогена в органах и тканях
Ib	Транслоказа глюкозо-6-фосфатазы (микросомальный транспортный белок T1)		Нейтропения (ниже 1000 клеток/мл), тяжёлые рецидивирующие инфекции, аутоиммунный тиреоидит, кроноподобный колит
Ic	Фосфат/пирофосфат транслоказа (микросомальный транспортный белок T2)	Печень, почки	Опухоли печени, хронический панкреатит, почечная недостаточность, подагрический артрит
II болезнь Помпе	Амил-1,4-глюкозидаза	Мышцы, печень, фибробласты, умеренно лейкоциты	Гипогликемия отсутствует. Мышечная слабость, сердечная недостаточность, смерть до 2 лет
IIIa, b, c, d болезни Кори, Форбса	Амил-1,6-глюкозидаза и/или 4- α -D-глюканотрансфераза	Печень и/или мышцы	Спленомегалия; возможно отставание в физическом и умственном развитии. Печёночная симптоматика: фиброз, цирроз. Различные кардиопатологии. Ренальный тубулярный ацидоз. Повышенный уровень креатинкиназы. С возрастом печёночная симптоматика может разрешаться, метаболическая миопатия прогрессирует
IV болезнь Андерсена	Амил-1,4:1,6-глюкозотрансфераза	В основном печень, мышцы, могут поражаться любые органы	Гипогликемия и гиперлипидемия могут отсутствовать. Креатинкиназа в норме. Гепатоспленомегалия, низкая прибавка веса, ранний цирроз, смерть в 3–5 лет, вызванная печёночной или сердечной недостаточностью, редко — отсутствие прогрессирования заболевания
V болезнь Мак-Ардля	Мышечная фосфорилаза	Мышцы	Гипогликемия и гиперлипидемия могут отсутствовать. Быстрая мышечная утомляемость, боли и спазмы мышц, проходящие при нагрузке. Миоглобинурия, почечная и сердечная недостаточность, рабдомиолиз
VI болезнь Херса (Эра)	Печёночная фосфорилаза	Печень, кроветворные органы	Обычно нет гиперурикемии, гиперлактатемии, гиперлипидемии. Задержка роста, лёгкая гипогликемия и кетоацидоз, повышены холестерин, триглицериды, трансаминазы. С возрастом симптоматика регрессирует
VII болезнь Таруи	Мышечная фосфофруктокиназа	Мышцы, кроветворные органы	Отсутствует гиперлипидемия. Физические нагрузки провоцируют судороги и слабость мышц. Изменение голоса, особенно при плаче. Частичная или полная атрофия волокон мышечной ткани. Гемолитическая анемия
IXa1	α_2 -субъединица печёночной киназы фосфорилазы	Печень	Обычно нет гиперурикемии, гиперлактатемии, гипогликемии и гиперлипидемии. Остеопороз, гепатомегалия, гипотония, почечный синдром Фанкони. Порой бессимптомно. Регрессирование симптоматики с возрастом
IXa2		Печень	То же, но гиперлипидемия и гипогликемия присутствуют
IXb	β -субъединица киназы фосфорилазы	Мышцы, печень	Нет данных по гипогликемии и гиперлипидемии. Обычно нет гиперурикемии и гиперлактатемии. Низкий рост, диарея, мышечная гипотония
IXc	γ -субъединица киназы фосфорилазы	Мышцы, печень	Обычно нет гиперурикемии и гиперлактатемии. Гипотония мышц, задержка роста, риск фиброза и цирроза печени. Почечный синдром Фанкони
IXd	α_2 -субъединица мышечной киназы фосфорилазы	Мышцы	Нет данных по гипогликемии и гиперлипидемии. Мышечная гипотония и атрофия, боли в мышцах при физической нагрузке

Продолжение табл.

Тип гликогеноза	Дефектный фермент	Органы-мишени	Особенности
X	Мышечная фосфоглицератмутаза-2	Мышцы	При значительных физических нагрузках мышечные спазмы, миалгии, рабдомиолиз
XI синдром Фанкони—Бикеля	Транспортёр глюкозы (GLUT2)	Печень	Гиперлипидемия не отмечается. Задержка психомоторного развития, тубулопатия, мальабсорбция
XI	Лактатдегидрогеназа А	Мышцы	Рабдомиолиз, почечная недостаточность
XII	Альдолаза А	Мышцы	Непереносимость физических нагрузок, судороги
XIII	Енолаза 3	Мышцы	Непереносимость физических нагрузок, судороги, миалгия усиливается с возрастом
XIV	Фосфоглюкомутаза-1	Мышцы	Мышечные спазмы, непереносимость физических нагрузок, рабдомиолиз, слабость мышц тазового дна
XV	Гликогенин	Мышцы	Мышечная слабость, нарушения сердечного ритма
0	Печёночная или мышечная гликогенсинтаза	Печень, мышцы	То же и гипертрофическая кардиомиопатия, остановка сердца. Низкие запасы гликогена в печени и мышцах, низкие уровни аланина и лактата, липиды в норме

связывают с накоплением **продуктов гликолиза** в печени (НАД, НАДФ, глицерол-3-фосфат, ацетил-коэнзим А), из-за неполноценности глюконеогенеза метаболиты задерживаются в организме и участвуют в образовании жирных кислот и холестерина. Сохранение триглицеридов в сыворотке больных гликогенозом 1-го типа может возрасти до **2–32 ммоль/л**, холестерина — до **6–11 ммоль/л**.

Кроме этого развивается **гиперурикемия** (избыток мочевой кислоты в крови), **гипоурикозурия** (ввиду конкурентного ингибирования почечно-канальцевой секреции уратов высоким содержанием лактата)⁵. Считают, что патогенетической основой этого нарушения служит усиленный синтез пурина, к чему predisposes увеличение содержания в печени **промежуточных метаболитических соединений** при остановке процессов гликогенолиза и глюконеогенеза.

Также возникает предрасположенность к **гипофосфатемии**: в норме при гликогенолизе глюкозо-6-фосфатаза «отщипывает» от глюкозо-6-фосфата фосфатную группу при образовании глюкозы. У больных подобные реакции **заблокированы**, из-за чего содержание фосфатов в клетке падает, но компенсируется их поступлением из кровотока.

Гликогеноз 1-го типа считают причастным к **нарушению агрегации** и снижению **агрегации тромбоцитов**.

Предполагают, что это может быть обусловлено потерей способности выделять дифосфат аденозина вследствие изменения структуры и свойств мембран. Тип 1b ассоциируют также с **нейтропенией**, инициируемой повышенным апоптозом при нарушении антиоксидантной защиты нейтрофилов⁵.

Все перечисленные метаболические нарушения служат основой для прогрессирования **структурных изменений** в органах-мишенях (см. табл. 1), повышенной склонности к специфическим заболеваниям⁵. Так, у больных наблюдают **гепатомегалию** в связи с накоплением гликогена и липидов в клетках печени (стеатоз, жировая трансформация), повышается риск возникновения аденом в органе вследствие хронической стимуляции гепатотрофными агентами (например, глюкагоном).

Отложения гликогена в тканях почек нарушают работу клубочкового аппарата, кровоснабжение и лимфоотток, вследствие чего эти органы увеличиваются в размере, прогрессируют функциональные нарушения, возрастает риск мочекаменной болезни, гломерулосклероза, почечной недостаточности. Гиперурикемия предрасполагает к образованию **уратных конкрементов**, в связи с этим у пациентов нередко развивается подагрический артрит.

Ещё одно следствие глюконеогенеза 1-го типа — **замедленный рост**, в основе

чего лежит **«энергетическое голодание»** клеток.

Из-за **гиперлипидемии** повышается риск панкреатита, вследствие **отложения гликогена** растёт вероятность воспалительных заболеваний слизистой оболочки кишечника (например, кроноподобного колита), заболеваний глаз (дегенерации сетчатки, катаракты). Кроме того, по мере взросления ребёнка болезнь принимает хроническое течение, а нарушения прогрессируют. Метаболические кризы могут обуславливать раннюю смертность.

Специфические знаки

Благополучие пациентов с гликогенозом зависит от **своевременности диагностики** и сроков начала лечения, поэтому перед педиатром стоит важная задача — распознать болезнь и максимально быстро направить пациента к профильному специалисту в **центр орфанных заболеваний**.

Гликогеновая болезнь 1-го типа развивается в первый год жизни (обычно в **3–4 мес**), имеет **острое течение**. Раньше всего манифестирует гипогликемия: ребёнок **часто просыпается от голода**. Важно, что резкое падение содержания глюкозы в крови возможно даже после относительно короткого периода голодания. Лактатацидоз может обу-



© Tomasz Trojanowski / Shutterstock.com

словливать **слабость, вялость**, учащённое дыхание. Вскоре формируется гепатомегалия, возникают гипогликемические **судороги**.

Если больной переживёт **острые метаболические кризы** младенческого возраста, заболевание приобретает хроническое течение: всё заметнее отставание в росте, прогрессируют нарушения функции почек, может развиваться аденоматоз печени, подагрический артрит, хронический панкреатит, остеопороз^{2,5}.

При осмотре и физикальном обследовании ярким признаком гликогеноза 1-го типа служит гепатомегалия, проявляющаяся **выпуклостью живота** и поясничным гиперлордозом. Подсказками также могут стать **невысокий рост** ребёнка, склонность к увеличенному отложению жира на щеках, груди, ягодицах, тыльной стороне рук и бёдер, **ксантомы** на локтях, коленях, ягодицах или даже носовой перегородке (что способствует носовым кровотечениям)².

В целом, согласно тематическим клиническим рекомендациям 2016 года², при сборе анамнеза и физикальном осмотре нужно обратить внимание на неспецифические симптомы, встречающиеся при гликогенозах 1-го типа (см. инфографику).

Кроме того, в соответствии с вышеупомянутым документом в диагностике могут помочь **лабораторные методы** (биохимический и клинический анализы крови, оценка кислотно-щелочного состояния крови, коагулограмма, мониторинг содержания глюкозы в крови в течение 3 сут), а также **инструментальные** (УЗИ и КТ органов брюшной полости и почек, ЭхоКТ) и **молекулярно-генетические** исследования (секвенирование генов, мутации в которых ответственны за развитие болезни, морфологическое исследование биоптата печени).

При семейном анамнезе заболевания рекомендована пренатальная диагностика гепатобиоптата плода методами ДНК-анализа. Как минимум некоторые из них могут быть применены **для подтверждения предположений** о гликогенозе, возникших при первом осмотре, например, участковым педиатром или дежурным врачом приёмного покоя.

Так, например, при биохимическом анализе крови на гликогеноз 1-го типа укажут низкий уровень глюкозы в крови натощак, повышенное содержание

Клинический случай

В качестве примера представляем клинический случай тяжёлой формы гликогеновой болезни типа 1b. Ранняя диагностика и лечение со строгим соблюдением врачебных рекомендаций позволили компенсировать метаболические нарушения и в целом обеспечить благоприятный прогноз.

Анамнез. Девочка, 8 мес. Ребёнок от II беременности (первая — неразвивающаяся со срока 6—7 нед). Мать страдала аутоиммунным тиреоидитом. Течение беременности без особенностей, роды самостоятельные, в срок. Масса тела при рождении — 3980 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В первые сутки жизни у ребёнка произошло повышение температуры тела до 37,8 °С. Грудное вскармливание с рождения, введение прикорма — с 6 мес. В возрасте 1 мес впервые выполнили УЗИ органов брюшной полости: обнаружили гепатоспленомегалию, дообследования не проводили.

Жалобы. С 4 мес жизни ребёнка мать отмечала **повышенный аппетит** дочери, **ночные пробуждения до 3—4 раз** для приёма пищи. С этими жалобами женщина обратилась к гастроэнтерологу в НИИЦ здоровья детей (Москва) и была направлена в отделение восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальными заболеваниями.

При поступлении состояние девочки средней тяжести. Масса тела — 9800 г, рост — 73 см, окружность головы — 44 см, груди — 46 см. Кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные. Склеры не иктеричны. Живот увеличен, окружность — 50 см, мягкий при пальпации. Нижняя граница печени перкуторно и пальпаторно определяется, начиная с правой передней подмышечной линии, на +5; +7; +7,5; +8; +4,5; +3 см ниже края рёберной дуги. Печень незначительно уплотнена, поверхность гладкая, край закруглён, ровный. Селезёнка не пальпируется. Физиологические опавления в норме. Психомоторное развитие по возрасту.

В биохимическом исследовании крови: синдром цитолиза, гипогликемия, гиперурикемия и гиперлактатемия, нарушения жирового обмена (табл. 2). В клиническом анализе крови результаты соответствуют возрастной норме. УЗИ органов брюшной полости: **увеличение печени** (левая доля — 92 мм, правая — 108 мм), диффузные изменения паренхимы в виде неоднородности и гиперэхогенности.

Селезёнка увеличена до 79×37 мм. КТ органов брюшной полости: снижение рентгеновской плотности ткани органа до 30—40 НУ*, соответствующее **диффузному стеатозу печени**.

По итогам обследования: подозрение на генетическое заболевание из группы нарушений обмена веществ. В пользу этого свидетельствовали повышенный аппетит, отклонения в биохимическом анализе крови, эхографические и КТ-признаки **гепатоспленомегалии** и изменение плотностных характеристик паренхимы печени по типу **стеатоза**. Наследственные аминокислотнопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β-окисления исключили по результатам анализа крови методом tandemной масс-спектрометрии. После консультаций с гастроэнтерологом и генетиком было выдвинуто предположение о **гликогеновой болезни**. Диагноз подтвердили методом молекулярно-генетического исследования: у пациентки оказался подтип 1b.

Девочке было назначено **лечение:** диета, при которой пищевой сахар полностью заменили глюкозой, ввели сырой кукурузный крахмал каждые 4 ч (в том числе ночью), гепатопротекторная терапия препаратами **урсодезоксихолевой кислоты**. В стабильном состоянии девочка была выписана домой.

Динамика состояния пациентки: ребёнок находится под регулярным наблюдением в гастроэнтерологическом отделении, семья **строго выполняет рекомендации**. В возрасте 2,2 года отметили выраженную положительную динамику по данным биохимического анализа крови на фоне терапии (см. табл. 2). Уровень холестерина, содержание глюкозы в крови соответствуют возрастной норме, исчезли признаки синдрома цитолиза, значительно снизились концентрации лактата, триглицеридов и мочевой кислоты. При контрольном УЗИ органов брюшной полости **нарастания** гепатомегалии не выявили.

* НУ — единицы Хаунсфилда, характеризующие рентгенологическую плотность; денситометрические характеристики дистиллированной воды при стандартном давлении и температуре приняты за 0 НУ. Шкала была предложена сэром Годфри Ньюболдом Хаунсфилдом (Godfrey Newbold Hounsfield), лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине 1979 года за разработку метода аксиальной компьютерной томографии.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки

Параметр	Поступление (8 мес)	Выписка (9 мес)	Контроль (1,2 года)	Контроль (2,2 года)	Норма
АЛТ, Ед/л	93	64	82	18	5—40
АСТ, Ед/л	115	81	83	28	5—42
Глюкоза, ммоль/л	2,65	2,17	2,70	3,85	3,3—5,5
Холестерин, ммоль/л	5,1	3,95	4,09	4,4	1,8—4,5
Триглицериды, ммоль/л	5,49	4,84	4,56	2,85	0,34—1,6
Лактат, ммоль/л	6,5	5,2	6,1	3	0,5—2,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	422	439	419	331	142—210

в сыворотке крови печёночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, триглицеридов («хилёзная» сыворотка), общего холестерина, липопротеинов очень низкой/низкой плотности, апо-липопротеинов В, С и Е. Кроме того, характерны **метаболический ацидоз**, гиперурикемия. В клиническом анализе крови **абсолютная нейтропения** (менее 1000 клеток/мл), **анемия** служат признаками гликогеновой болезни типа 1b.

Что делать дальше?

При подозрении на гликогеноз ребёнка следует направить к узким специалистам (гастроэнтерологу, нутрициологу, генетику), однако определённые терапевтические меры можно предпринять **сразу же**. В первую очередь речь идёт о диете и определённом **режиме питания**.

[Диета и дробный режим питания — меры, которые служат основой терапии при любом типе гликогеноза и позволяют минимизировать метаболические нарушения и снизить риск отдалённых осложнений.]

Эти меры, согласно отечественным клиническим рекомендациям², служат основой терапии **при любом типе** гликогеноза и позволяют минимизировать метаболические нарушения и снизить риск отдалённых осложнений.

Так, для поддержания нормогликемии рекомендуют **дробное питание** (особенно у пациентов с гликогенозом 1-го типа) с равномерным распределением легкорастворимых углеводов в течение суток. Количество приёмов пищи увеличивают до шести—восьми с ранним завтраком в 5.00—6.00 и поздним ужином в 22.00—23.00 (кефир и обезжиренный творог).

Для облегчения задачи по сохранению стабильности концентрации глюкозы в крови (в том числе ночью) следует рекомендовать сырой **кукурузный крахмал** (или необработанный модифицированный кукурузный), имеющий свойство **медленно расщепляться** до глюкозы. Он позволяет стабилизировать концентрацию вещества в среднем в течение 4 ч.

Крахмал в качестве источника глюкозы вводят в рацион ребёнка **в годовалом возрасте**². При кормлении крахмал смешивают с водой, безлактозными/бессахарозными смесями или с другими напитками, не содержащими сахара. Целевая доза в этом случае составляет 1,6 г/кг каждые 3—4 ч, включая ночной приём².

Что касается собственно диеты, рекомендуют **повысить потребление углеводов** (особенно при 1-м типе гликогеноза), белка (особенно при 3, 6 и 9-м типах), уменьшить количество животного жира с целью профилактики (либо коррекции уже возникших) нарушений липидного обмена. Кроме того, из-за склонности больных к нарушению кислотно-щелочного равновесия следует **исключить из рациона сахарозу**, не расщепляющуюся до глюкозы, а также **свести к минимуму потребление фруктозы и галактозы**, поскольку они метабо-

ризованных фруктов и ягод с добавлением глюкозы, растительное масло, которым следует заправлять непосредственно готовые блюда. Рекомендуют применение витаминов².

Кроме диеты, лечение при гликогенозе предполагает использование **медикаментов** (пожизненная заместительная терапия кислой α -гликозидазой) для **коррекции метаболических нарушений** (метаболического ацидоза, гиперурикемии, повышенного содержания триглицеридов и др.) и средств профилактики вторичных осложнений (печёночных и билиарных дисфункций, застойных явлений в желчном пузыре и пр.).

Определённые перспективы связаны с хирургическими методами: например, ортотопическая **трансплантация печени** служит единственно эффективным способом лечения тяжёлых поражений, таких как цирроз печени при 3-м и 4-м типах гликогеноза. Трансплантация печени позволяет скорректировать биохимические нарушения, связанные с поражением этого органа, хотя и не устраняет, к примеру, нейтропению. Аналогичным образом **трансплантация почек** при хронической почечной недостаточности позволяет устранить функциональные нарушения, однако не избавляет от гипогликемии.



Ведение ребёнка с болезнью накопления гликогена — чрезвычайно непростая задача для клинициста, требующая повышенного внимания к маленькому пациенту. Данному заболеванию можно противостоять, но для этого следует постоянно **соблюдать диету** и контролировать режим питания, осуществлять регулярный мониторинг лабораторных показателей, а при необходимости прибегать к медикаментозной коррекции возникающих нарушений.

Однако даже более важная задача в этом случае — **своевременно распознать гликогеновую болезнь**, чтобы как можно раньше прибегнуть к помощи специалистов, которые имеют необходимые знания и реальный клинический опыт в ведении пациентов с **конкретной нозологией**. **SP**

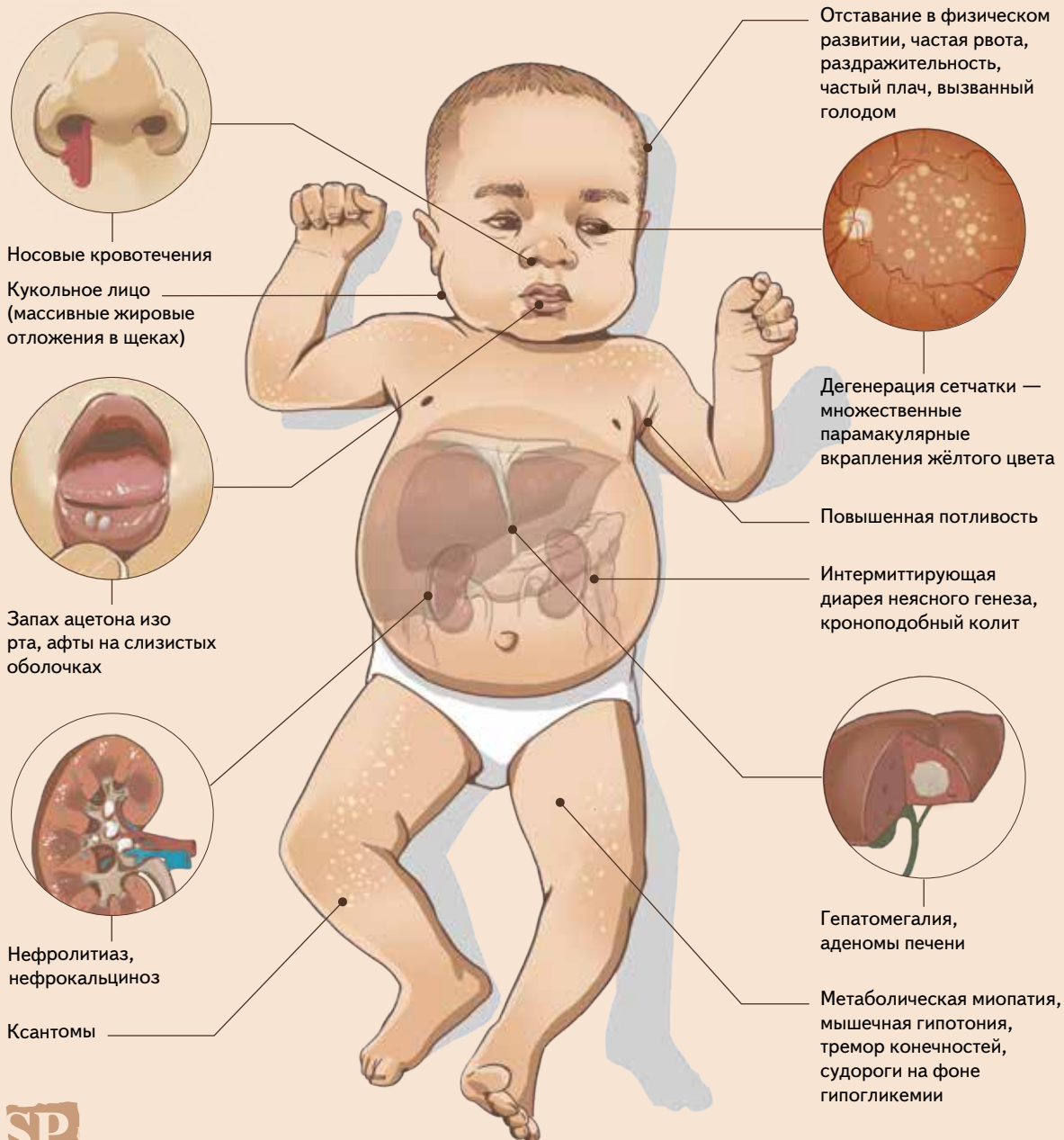
Библиографию см. на с. 88—95.

ТРЕВОЖНЫЕ СИМПТОМЫ

ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГЛИКОГЕНОЗОВ



Всероссийский информационный проект
ПОИСКОВО-СПАСАТЕЛЬНАЯ
ОРФАНОЛОГИЯ



ВЫВОД: При подозрении на гликогеноз следует провести глюкозотолерантный тест, а если диагноз подтверждён — направить к **профильным специалистам** (эндокринологу, нутрициологу в центр по редким болезням).

ВОЗ: 10 ГЛОБАЛЬНЫХ УГРОЗ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ^a



В 2019 году стартует 5-й стратегический план ВОЗ^b по борьбе с главными опасностями, которые угрожают жизни и здоровью людей во всём мире. Что может и должен сделать каждый педиатр для спасения человечества?

2^b

Сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, рак

Эти состояния — причина более **70% смертей в мире**. Их первичная профилактика существует: грудное вскармливание достоверно снижает риск перечисленных заболеваний в будущем.

Что необходимо:

способствовать сохранению продолжительного (24 мес и дольше) естественного вскармливания, информировать родителей о профилактическом потенциале грудного молока.

Отказ от вакцинации

Иммунизация — один из самых эффективных способов профилактики инфекционных заболеваний, спасающий до **3 млн жизней в год**, отказ от которого угрожает свести на нет прогресс, достигнутый в борьбе со многими болезнями.

Что необходимо:

информирование родителей о благоприятных профилактических эффектах вакцинации, **массовая иммунизация детей и подростков**.

8^b

5^b

Антибиотикорезистентность микроорганизмов

Лекарственная устойчивость микроорганизмов затрудняет борьбу с **инфекционными заболеваниями** (пневмонией, туберкулёзом, дизентерией и др.) и повышает **риск осложнений после операций** и химиотерапии.

Что необходимо:

рациональное использование противомикробных препаратов, отказ от необоснованной антибиотикотерапии.

10^b

ВИЧ

Количество ВИЧ-инфицированных уже достигло **37 млн человек**. Заболевание «молодеет»: в группе особого риска — **женщины репродуктивного возраста** и, соответственно, их дети.

Что необходимо:

своевременная диагностика ВИЧ-инфекции и максимальный охват антиретровирусной терапией.

9^b

Лихорадка Денге

Лихорадку Денге регистрируют в странах, в которых с ней не сталкивались: риску подвержены **40% населения планеты**, а летальность может достигать **20%**.

1^b

Загрязнение воздуха и изменение климата

Загрязнение воздуха — наибольший экологический риск для здоровья: с ним ассоциированы **рак, инсульт, болезни сердца и лёгких**.

7^b

Низкая доступность медико-санитарной помощи

Первичная медпомощь должна быть **общедоступной** и всесторонней, но во многих странах это невозможно, в том числе из-за акцента на программах, посвящённых отдельным заболеваниям.

3^b

Пандемия гриппа

Эксперты ВОЗ считают, что **пандемия гриппа неизбежна**, но не знают, когда она случится и насколько серьёзной будет.

6^b

Лихорадка Эбола

Эффективных методов лечения геморрагической лихорадки пока не существует. В нынешней эпидемии отмечен тревожный рост детской заболеваемости.

4^b

Социальные кризисы

22% населения мира имеют ограниченный доступ к базовому медицинскому обслуживанию из-за социальных и военных конфликтов, вынужденной миграции и т.д.



ВЫВОД: Глобальная угроза для человечества — **это угроза для каждого**. Специалисты педиатрической службы могут и должны принять **участие в борьбе** с наиболее значимыми проблемами общественного здоровья. Главное — постоянно **помнить** об этом, выполняя профессиональный долг.

^a The 13th General Programme of Work. — URL: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.

^b Цифры приведены в порядке упоминания на сайте ВОЗ.