

ВРАЧУ И ЧЕЛОВЕКУ!

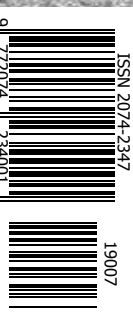
StatusPraesens

педиатрия и неонатология

#3 [60] 11 / 2019 / StatusPraesens

тема
No

Иммунная система — сила и слабость



Мукоцилиарный транспорт: «эскалатор» встал — что делать? • «Нутритивное программирование» на старте жизни: истоки здоровья и нездоровья взрослых • Инфекционная диарея: не «просто понос», а смертельная угроза • Лечим аутизм диетой? • Эксклюзивное грудное вскармливание? Ждите дефицита витамина D • Первичный иммунодефицит: диагноз запаздывает на 19 лет • Алкогольпродуцирующая микрофлора в ЖКТ — что это и почему она опасна



Глубокоуважаемые коллеги!

Распространённость патологических состояний, связанных с различными нарушениями в функционировании иммунной системы, **продолжает расти**, однако результаты исследовательской работы, подстёгиваемой высочайшей клинической значимостью проблемы, **обнадеживают**. Прорывами последних десятилетий стали полногеномное секвенирование, пересадка стволовых клеток, антигенспецифическая иммунотерапия, введение моноклональных антител и другие методы. И всё же мы пока лишь **в начале пути**.

Среди этиологических факторов детских инфекционных заболеваний упорно лидируют **вакциноуправляемые штаммы** пневмококков, менингококков, ротавируса, вируса кори, гриппа, полиомиелита и коклюша. Сложно вспомнить тему столь же острую и контрарвисионную, как вопрос иммунопрофилактики пациентов с нарушениями противоинфекционной защиты. Безусловно, они **не менее других нуждаются** в протективных мерах, но прививать их необходимо по индивидуальным календарям, с учётом особенностей здоровья.

Мы часто недооцениваем значимость дебюта пищевой аллергии по сценарию «**атопического марша**»: в 70% случаев заболевание манифестирует именно таким образом. Своевременное вмешательство создаёт для пациента «оазис покоя» и обеспечивает физиологичную антигенную стимуляцию. Устранение повреждающих влияний и «иммунная передышка» позволяют сформировать пищевую толерантность и таким образом разорвать патогенетическую цепь.

Если же этого не произойдёт, то **распространение** патологического процесса **повысит восприимчивость** к инфектам, вызвав нарушения местного иммунитета с развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Например, вирусы активируют синтез провоспалительных цитокинов, в том числе IgE, тем самым поддерживая аллергическую реакцию. Таким образом, аллергики составляют **группу риска** острых респираторных инфекций с высокой вероятностью **осложнений**, а контакт с инфекционным агентом может выступать триггером обострений и ухудшений. Без квалифицированной помощи **облегчение не наступит**, зато ваше вмешательство может переломить эту ситуацию.

Здоровья вам и благополучного излечения вашим пациентам!

Докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии
им. В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, зав. Центром аллергологии и иммунологии
детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова
Татьяна Алексеевна Филатова (Москва)

StatusPr

педиатрия и

#3 [60] 11 / 2019 / StatusPraesens

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

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



Президент журнала: проф. Дмитрий Олегович Иванов
Директор журнала: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова
Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liq.ru)
Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов
Заместители редакционного директора: Хильда Юрьевна Симоновская,
канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская
Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева,
Мария Викторовна Кириченко
Ответственный редактор номера: Хильда Юрьевна Симоновская
Научный эксперт: канд. мед. наук Светлана Ивановна Барденикова
Медицинские и литературные редакторы: Хильда Симоновская, Ольга Быкова,
Диана Павленко, Сергей Дьяконов, Сергей Лёкий, Елена Матюхина,
Дарья Яцышина, Софья Тихомирова
Препресс-директор: Анастасия Пушкарёв
Старший дизайнер: Латип Латипов
Выпускающий редактор: Марина Зайкова
Вёрстка: Юлия Скуточкина, Дмитрий Амплеев, Галина Калинина
Инфографика: Елена Шибаева, Юлия Крестянинова, Латип Латипов
Корректор: Елена Сосегова
Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия Серёгина (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 — 18 ноября 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, а/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 Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №08554/19 / 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: Латип Латипов. Фото на обложке: ©macondo/ Shutterstock/ FOTODOM. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock/FOTODOM, iStock, TACC-фото, Фотобанк Фотодженика.

- © 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» (Санкт-Петербург)

Альбицкий Валерий Юрьевич (Москва)
Батышева Татьяна Тимофеевна (Москва)
Башкина Ольга Александровна (Астрахань)
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)
Гузева Валентина Ивановна (Санкт-Петербург)
Десярёва 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)
Каширская Елена Игоревна (Астрахань)
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)
Одинаева Нисо Джумаевна (Московская область)
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)
Солдатов Ирина Геннадьевна (Московская область)
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

Взвешенный подход

Нерациональные вмешательства могут погубить
благие намерения

14

НОВОСТИ

17

МЕДПОЛИТ

Дитя после трудных родов: менеджмент первого вдоха

Возможности неонатолога для облегчения переходных состояний
у новорождённых, перенёсших трудные роды

Шабалов Н.П., Симоновская Х.Ю., Матюхина Е.Г.



Готовность новорождённого к сложностям, связанным с приспособлением к внеутробному существованию, во многом зависит от того, был ли адаптационный потенциал накоплен либо растрочен (например, при неблагоприятном течении беременности как в соматическом, так и в психическом плане). Тесная связь между родильницей и ребёнком даёт возможность шире трактовать профилактические мероприятия, так называемые здоровьесберегающие технологии: значительно улучшить долгосрочный прогноз для младенца можно ещё в родзале.

24

С чего начинается стационар

Приёмное отделение в. 2.ф: как улучшить качество и скорость
оказания помощи?

Солдатова И.Г.

«Приёмник» — одно из наиболее важных подразделений любого стационара. Неправильная организация работы влечёт за собой ошибочные решения, перегруженность персонала и ухудшение состояния пациентов во время ожидания помощи. Зарубежный опыт и первые российские попытки оптимизации работы демонстрируют, что эффективность этого подразделения можно и нужно повышать.

29

VIA SCIENTIARUM

Ни капли мимо

Комплексный подход к лечению обезвоживания при остром
гастроэнтерите у детей

Лёгкий С.В., Симоновская Х.Ю.



Доказано, что пероральная регидратация эффективно снижает детскую смертность от инфекционной диареи. Почти полвека назад журнал The Lancet назвал препараты, восполняющие дефицит жидкости и электролитов, «возможно, самым важным медицинским достижением прошлого столетия», поскольку их своевременное применение способно предотвратить 90% летальных исходов. В то же время в практической медицине этот надёжный, простой и недорогой способ лечения, к сожалению, применяют совершенно недостаточно. Почему?

StatusPraesens

— педиатрия и неонатология —

СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

38



Рождённые беззащитными

Диагностика первичных иммунодефицитов у детей: практические аспекты

Корсунский И.А.

Приблизительно 80% первичных иммунодефицитов можно обоснованно заподозрить, лишь тщательно проанализировав сведения из медицинской карты больного, и поручить эту задачу вполне реально компьютеризированным системам. До внедрения всех возможностей электронного документооборота следует обращать внимание на пациентов с частыми или тяжело протекающими инфекциями, особенно при наличии язв на слизистой оболочке полости рта или поражениях кожи. Этим детям иммунопрофилактика живыми вакцинами противопоказана.

49

РАБОТА НАД
ОШИБКАМИ

Поезд дальше не идёт?

Острый риносинусит: патогенетическая терапия нарушений мукоцилиарного клиренса

Павленко Д.В.

56



Нутритивная палитра

Долгосрочное влияние питания на здоровье ребёнка. Мнения экспертов

Симоновская Х.Ю., Павленко Д.В.

В ответ на запрос first 1000 days («первая тысяча дней») электронная библиотека PubMed выдаёт без малого 4 тыс. статей с точным совпадением термина в заглавии, датированных 2016–2019 годами. В основном в их числе масштабные метаанализы, подтверждающие, что от нутритивного статуса в указанный период и ассоциированного с ним индивидуального пейзажа микробиоты без преувеличения зависит будущее ребёнка. Без сомнения, речь идёт об одном из наиболее значимых открытий за всю историю превентивной медицины.

65

ДЕМЕДИКАЛИЗАЦИЯ

Перекрёстки пищевого пути

Диета при расстройствах аутистического спектра: правильный выбор

Орлова С.В., Карушина Л.И., Никитина Е.А.

73

CONTRA-VERSION

Достаточно — это сколько?

О дозировках витамина D для детей: национальные рекомендации и мировой опыт

Толстова Е.М., Сорокина Н.В.

80

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

ВЗВЕШЕННЫЙ ПОДХОД

Нерациональные вмешательства могут погубить
благие намерения



Президент Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Неонатология и педиатрия», член Координационного совета при Правительстве РФ по проведению в РФ Десятилетия детства, член рабочей группы «Здоровый ребёнок» по подготовке Плана основных мероприятий до 2025 года, проводимых в рамках Десятилетия детства, проф. **Дмитрий Олегович Иванов**

На заседании президиума Государственного совета «О задачах субъектов РФ в сфере здравоохранения», прошедшем 31 октября 2019 года, президент России В.В. Путин констатировал, что одной из главных задач отрасли на ближайшие 5 лет станет масштабная **модернизация первичного звена** — большая часть претензий населения к качеству медицинской помощи касается именно поликлиник. Речь шла не только о выделении дополнительного финансирования для строительства зданий или закупки оборудования. Особый акцент был сделан на том, что очень многое зависит от **квалификации врачей и внимания**, с которым они относятся к своим пациентам, а это в свою очередь напрямую связано с **условиями, в которых работают медики**. Не случайно правительству поручено навести порядок в нормировании и оплате труда: **достойное вознаграждение** за добросовестное выполнение обязанностей — важнейшее условие для успеха реформ.

По словам министра здравоохранения В.И. Скворцовой, совершенствование первичного звена (прежде всего по повышению доступности медицинской помощи) уже началось — в рамках национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», стартовавших в 2019 году. До конца декабря в регионах должно быть **построено 39 фАПов**; в населённых пунктах, где проживают менее 100 человек, внедряют выездные формы работы (число **мобильных бригад** увеличилось до 3800, и теперь они могут обеспечить более 4,2 млн приёмов в год), к 2022 году планируется дополнительно приобрести 1300 передвижных диагностических комплексов. Что касается организации медицинской помощи жителям труднодоступных районов, то для этого всё шире используется **санитарная авиация** — сегодня она работает в 49 регионах (за 9 мес выполнено 13 тыс. рейсов), а с 2021 года это станет возможным во всех субъектах РФ.

Министр считает необходимым провести масштабную **ревизию инфраструктуры** здравоохранения, учитывая её **транспортную доступность**, возможности применения цифровых технологий, масштабные демографические прогнозы. Должны быть пересмотрены схемы размещения и мощности организаций первичного звена, проведена **паспортизация** каждой из них, оценка степени износа зданий, оборудования и транспортных средств.

Вместе с тем, как подчеркнула В.И. Скворцова, «вся деятельность здравоохранения зависит от **кадрового обеспечения**». Для этого в рамках паспортизации планируется **пересмотреть штатные расписания** каждой организации (с **учётом нагрузки** на специалистов), уточнить уровень кадровой обеспеченности и привести структуру **зарботной платы** к рекомендуемой Минздравом России «с сохранением справедливых компенсационных и стимулирующих выплат».



Одним из самых важных событий 2019 года стал переход к новым принципам **управления качеством** медицинской помощи — **на основе клинических рекомендаций**. В целом подготовку этих документов координирует Минздрав России, а их разработка и утверждение (после предварительного одобрения научно-практическим советом) — дело **профессиональных сообществ**. Однако не стоит думать, что практикующим врачам отведена лишь роль исполнителей предписаний авторитетных экспертов. Протоколы лечения — не догма, а правильность и **выполнимость каждого тезиса** должны быть подтверждены не только данными научных исследований, но и клиницистами, лучше из тех, кто представляет себе **реальные условия работы**.

Приглашаю вас присоединиться к **обсуждению проектов** клинических рекомендаций на ближайшем крупном мероприятии SP. С 6 по 8 февраля 2020 года в Санкт-Петербурге пройдёт VI Общероссийская конференция с международным участием «**Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству**» — мероприятие, уникальное по широте поднимаемых вопросов и свободе дискуссий! Приезжайте, будет интересно!



«Точкой отсчёта» в **формировании иммунной системы** считают 5–7-ю недели постконцептуального возраста, когда начинают образовываться зачатки печени и тимуса плода. Ранние этапы «**обучения**» **иммунокомпетентных клеток** проходят во время внутриутробного развития: согласно современным представлениям, макрофаги «**отбирают**» **патогены** из ЖКТ беременной, **инактивируют** их и проносят через плаценту, **презентуя уже не представляющие опасности** антигенсодержащие фрагменты клеточных оболочек микробов плоду*. После появления на свет «пополнение иммунных архивов» продолжается чрезвычайно интенсивно — параллельно с колонизацией организма новорождённого микрофлорой (желательно материнской, а не с перчаток медперсонала!).

Процесс этот очень сложен и, несмотря на миллионы лет эволюции, легко **может быть нарушен**. Об этом прекрасно осведомлены аллергологи, иммунологи, ревматологи, дерматологи и онкологи, ежедневно сталкивающиеся с клиническими ситуациями, когда иммунная система **не «правилась с «обязательствами»**, возложенными на неё природой, либо «**перестаралась**». К сожалению, нередко причиной таких сбоев становится **ятрогения**: далеко не всегда врачебные назначения хорошо продуманы с точки зрения **лекарственных взаимодействий** и соответствуют принципу минимальной достаточности**. Распространённые примеры:

1) назначение антибиотиков не по инструкции (в том числе при очевидно вирусной этиологии заболевания, например при остром риносинусите);

2) использование НПВС при субфебрильной температуре на фоне хорошего самочувствия ребёнка;

3) применение иммуномодуляторов, безопасность которых в педиатрической практике не подтверждена исследованиями, проведёнными в критериях доказательной медицины.

[Нередко причиной сбоев в работе иммунной системы становится ятрогения: врачебные назначения далеко не всегда хорошо продуманы и соответствуют принципу минимальной достаточности.]

Всё перечисленное — не просто избыточные вмешательства: реакция иммунной системы может оказаться **непредсказуемой!** О разумных альтернативах — например, о **прицельном воздействии** на ключевое звено патогенеза ОРВИ (нарушение биения эпителиальных ресничек, обеспечивающих движение слизистого секрета и очищение дыхательных путей) — можно узнать из статьи «Острый риносинусит: патогенетическая терапия нарушений мукоцилиарного клиренса» (стр. 49).

Вообще же, как ни странно, у системы здравоохранения и иммуни-

тета человека есть немало общего, и прежде всего это касается **сбалансированности реакций** на постоянные изменения внешних условий. А то, насколько успешно подчинённые справляются с решением своих задач, напрямую зависит от руководящего звена, и это тоже справедливо в обоих случаях. На такие нетривиальные мысли наводят научные публикации 2019 года, посвящённые **взаимосвязи состояния микробиоты, активности регуляторных Т-лимфоцитов и эффекторных клеток** (макрофагов, В-лимфоцитов и др.). Наглядная иллюстрация — на 88-й полосе.



Рождение — не просто момент начала жизни: сегодня получены интересные данные, что на ментальное и эмоциональное развитие ребёнка, его интеллект и особенности характера оказывают влияние такие процессы, как «**родовой катарсис**» и **импринтинг**. Если эти события происходят по физиологическому сценарию, то это способствует **правильному формированию**

у младенца психических функций, образа родителей, доверия к миру. Дети матерей, испытывающих послеродовой дистресс, могут отставать в психомоторном развитии, иметь проблемы с памятью, концентрацией внимания, эффективной коммуникацией со сверстниками, быть агрессивными. В то же время оказывается, что **моральная поддержка женщины врачом позитивно влияет** на диadu «мать—ребёнок». Вполне доступному возможностям каждого неонатолога успешному «программированию» благоприятных сценариев (даже после трудных родов)

* Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л., Свирава Э.Г. Бактериальное приданое новорождённого. Микробиом плода — смена парадигмы: нестерильность как норма // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. №5 (28). С. 72–78.

** Федонюк Л.Я., Олещук А.М., Сас Л.М. и др. Полипрагмазия: от педиатрии к гериатрии // Вопросы практической педиатрии. 2018. №13 (1). С. 77–82.

посвящено эссе засл. деятеля науки РФ, проф. Николая Павловича Шабалова (стр. 17).



К сожалению, за десятилетия «эры антибиотиков» человечество стало забывать, насколько опасной может быть **инфекционная диарея** — у многих врачей и у родителей сформировалось **недостаточно серьёзное отношение** к этому состоянию. В то же время у детей раннего возраста такую ситуацию нельзя расценивать как «просто понос» — быстро прогрессирующее ухудшение состояния на фоне стремительного обезвоживания становится **причиной 4% госпитализаций**, а недоступность или запаздывание адекватной помощи делает диарею второй по значимости **причиной смерти пациентов до 5 лет** в мире.

Между тем эффективность **перорального введения жидкости** для предотвращения обезвоживания убедительно подтверждена масштабными научными исследованиями, а благодаря своей **дешевизне** и **простоте** эта методика доступна даже в «бедных» странах. В то же время степень осведомлённости о целях и нюансах её применения (а значит, и приверженность использованию такого варианта регидратации) остаётся досадно низкой. Комплексному подходу к **лечению обезвоживания** при остром гастроэнтерите у детей посвящён обзор, опубликованный на стр. 29.

[На участке каждого педиатра всегда есть несколько детей, относящихся к категории «часто болеющих», и разобраться в причинах постоянных рецидивов инфекционных заболеваний бывает непросто.]



На участке каждого педиатра всегда есть несколько детей, относящихся к категории «часто болеющих». Как правило, постоянные рецидивы инфекционных заболеваний связаны с затянувшимся, но, тем не менее, **естественным формированием иммунной защиты** от патогенных микроорганизмов. Од-

нако нужно подчеркнуть, что иногда причина гораздо серьёзнее. **Первичные иммунодефициты**, которые правильно диагностируют с запозданием, приводят в отсутствие адекватного лечения к **тяжёлым осложнениям** и **летальным исходам** в возрасте до 2 лет. Именно поэтому так важно как можно раньше **выявить синдром**, прячущийся за различными клиническими «масками» при слабой осведомлённости участковых педиатров. Между тем существуют достаточно **простые и информативные методики**, позволяющие отобрать кандидатов для лабораторного обследования и последующего направления к иммунологу: опросник для родителей, предложенный У. Мюке, «предупреждающие знаки», разработанные в Фонде Джеффри Моделла, и дюссельдорфские критерии.

На что нужно обратить внимание и **по каким критериям** можно вовремя распознать опасность — в статье канд. мед. наук Ильи Анатольевича Корсунского (стр. 38).



Как ни парадоксально, наибольшему **риску рахита** подвержены дети на **эксклюзивном грудном вскармливании**, не получающие витамина D дополнительно. Дело вовсе не в том, что «природа дала сбой», из-за которого материнское молоко не содержит этого вещества в необходимом количестве, а в изобилии **антропогенных помех солнечному свету** (тело закрыто одеждой, на лицо

ложена вся Россия) образование этого соединения в организме человека вообще минимально.

Пока преодолеть глобальный дефицит этого элемента у детей не удаётся, как и достичь консенсуса в отношении необходимой и достаточной дотации холекальциферола для профилактики рахита. Об особенностях **дозировок витамина D** и нюансах, отличающих отечественные рекомендации от зарубежных подходов, читайте в обзоре, подготовленном канд. мед. наук Евгенией Михайловной Толстой и канд. мед. наук Надеждой Вениаминовной Сорокиной (Москва) (стр. 73).



Приёмное отделение — одно из самых важных подразделений любого стационара: от него зависят показатели работы учреждения в целом. Если на «входе» возникает очередь, то речь идёт не только о временных потерях: из-за **отсрочки адекватной помощи** растёт внутрибольничная летальность. Это не только российская проблема: долгое ожидание в «приёмнике» отмечают во всех странах мира, а для тех, кто так и не получил необходимой медицинской помощи из-за плохой организации процесса, даже придумали специальный термин — **«пациент, оставшийся незамеченным»**.

Повышать **эффективность работы** детских больниц можно и нужно — и для решения этой задачи в нашей стране начат пилотный проект **«Приёмное отделение 2.0»**. Принципы, положенные в его основу, просты — чёткое следование алгоритмам (фиксируемое с помощью чек-листов), круглосуточное оказание максимального объёма диагностических услуг непосредственно в «приёмнике», разделение потоков плановых и экстренных пациентов, использование единой информационной системы и дистанционного консультирования. Подробности — в статье проф. Ирины Геннадьевны Солдатовой на стр. 24.



Возможность **эпигенетического программирования** метаболизма путём **диетотерапии** в первые 1000 дней жизни — тема, привлекающая вни-

мание исследователей во всём мире. Ни в какое другое время человеческий организм не растёт и не развивается так быстро, и именно в этот период неблагоприятные факторы способны **патологически модифицировать экспрессию генов**, обеспечивая краткосрочные преимущества — и гарантируя **проблемы в будущем**. Данные масштабных метаанализов заставляют серьёзно задуматься: у детей, имевших низкую массу тела при рождении, в будущем вдвое повышается риск смерти от ишемической болезни сердца, чаще регистрируют гипертоническую болезнь, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемию.

Хорошая новость состоит в том, что питание — **управляемый фактор**. Оптимизация рациона позволяет добиться впечатляющих результатов: не просто обеспечить догоняющий рост недоношенных, но и минимизировать неблагоприятные метаболические последствия. Подробнее о профилактическом и терапевтическом влиянии адекватной нутритивной поддержки — в материале на стр. 56.



Расстройства аутистического спектра изучены мало, и, к сожалению, перспектив полного излечения здесь пока нет. Тем не менее **облегчить симптоматику** можно — во многих случаях улучшение в неврологическом, психическом и эмоциональном статусе наступает на фоне соблюдения правильно подобранной **диеты**. Более того, питание ребёнка может сыграть значительную роль в развитии заболевания: почти у всех пациентов отмечают **нутритивно-управляемые нарушения работы ЖКТ**.

О том, какие именно диеты показывают наибольшую **эффективность и безопасность** у детей с РАС и как можно питанием корректировать различные отклонения, — в публикации, подготовленной зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН, проф. Светланой Владимировной Орловой (Москва) и коллективом соавторов (стр. 65).

Желаю интересного и полезного чтения! **SP**

Библиографию см. на с. 80–86.



НИ КАПЛИ МИМО

Комплексный подход к лечению обезвоживания при остром гастроэнтерите у детей



Авторы: Сергей Витальевич Лёtkий, StatusPraesens (Екатеринбург); Хильда Юрьевна Симоновская, StatusPraesens (Москва)

Фернандо (Эрнан) Кортес — беспощадный завоеватель, принёсший испанской короне территорию, сегодня именуемую Мексикой, и подаривший Европе ваниль и шоколад. Разрушителя государственности ацтеков, основателя городов Новой Испании не сломали штормы Атлантики и оспа — жизнь знаменитого конкистадора оборвала **дизентерия**¹.

Времена изменились — теперь от **инфекционной диареи** суровые мореплаватели умирают крайне редко, но эта болезнь и через 470 лет ежегодно поражает 1,7 млрд детей². На фоне быстрого обезвоживания, перед которым особенно уязвимы младенцы, острый гастроэнтерит становится причиной гибели **более полумиллиона** несовершеннолетних пациентов в год³. Из этого числа минимум 200 тыс. смертей обусловлены ротавирусом⁴.

Чрезвычайно жаль, что за десятилетия эры антибиотиков у многих родителей, в том числе в нашей стране, сформировалось недостаточно серьёзное отношение к **первым признакам** инфекционной диареи. У детей, особенно раннего возраста, это не «просто понос»: с быстро прогрессирующим ухудшением состояния на фоне стремительного обезвоживания связано 4% госпитализаций в этом возрасте. Недоступность или запаздывание квалифицированной помощи делает диарею **второй по значимости причиной смерти** пациентов в возрасте до 5 лет². Скорость потерь жидкости обусловлена особенностями регуляции водного обмена и высокой проницаемостью кишечной стенки; свой вклад вносят также малый объём циркулирующей крови и не до конца сформированный иммунитет.

Давно и убедительно доказано, что **пероральная регидратация** эффективно снижает детскую смертность от диареи⁵⁻⁷. Почти полвека назад авторитетный журнал The Lancet назвал препараты, восполняющие дефицит жидкости и электролитов, «возможно, **самым важным медицинским достижением** прошлого столетия»⁸, поскольку их своевременное применение способно предотвратить **90% летальных исходов**^{5,9}. В то же время на практике их используют совершенно недостаточно¹⁰. Причины могут быть разными: в числе ограничений называют **слабую осведомлённость** тех, кто осуществляет амбулаторный уход за больным¹¹, слишком большой объём или плохие органолептические свойства жидкости для дробного приёма внутрь, а также низкую доступность и высокую стоимость лекарств¹².

[Своевременное применение препаратов, восстанавливающих дефицит жидкости и электролитов, способно предотвратить 90% летальных исходов, однако на практике их используют недостаточно.]

Что известно наверняка?

Примерно у 40–85% маленьких пациентов возбудителя диареи выявить не удастся. Поскольку в развитых странах это заболевание имеет в основном вирусную этиологию, в рутинной практике антибактериальные препараты часто оказываются неэффективными¹³. Тем не менее причинными агентами инфекционной диареи могут оказаться также *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Cryptosporidium spp.*, *Campylobacter spp.* и ещё около 40 других микроорганизмов (в том числе грибы и паразиты)¹⁴.

Механизмы действия вирусов и бактерий отличаются. Например, ротавирус вызывает **некроз эпителиоцитов** кишечника и нарушает всасывание из просвета, стимулирует секрецию электролитов и перистальтику ЖКТ¹⁵. При адено-, энтеро- и норовирусной инфекции имеет место дополнительная интоксикация, поэтому для этих случаев типична **интенсивная рвота**, предшествующая диарее¹⁶. Бактерии способны как непосредственно повреждать клетки кишечного эпителия (инвазивный тип), так и провоцировать **воспалительную реакцию**, нарушающую энтерогематический барьер: вода и электролиты слабо **абсорбируются** из просвета кишки, а токсины и ферменты патогенов, продукты воспаления свободно проникают в кровь.

Хотя в условиях стационара применяют методы экспресс-диагностики, иммуноферментный анализ и ПЦР, зачастую точное определение возбудителя не требуется, ведь, несмотря на некоторые различия в патогенезе диареи, **терапевтические подходы близки**. О дифференциальной диагностике речь заходит, когда нужно решить вопрос о целесообразности назначения **антибиотиков**.

Культуральный метод требует много времени, поэтому его применяют только при тяжёлом течении болезни и выявленном иммунодефиците. Чаще используют адаптированную шкалу Тимо Везикари (Timo Vesikari), согласно которой каждый параметр оценивают от 1 до 3 баллов (лёгкой степени соответствуют набранные 7 баллов, средней — 7–10, тяжёлой — 11 и более; табл. 1). Считают, что сумма **10 баллов** и более свидетельствует о **бактериальной этиологии**¹⁷.

Как правило, главный фактор, определяющий тяжесть состояния пациента, — **обезвоживание**, а значит, основа лечения — регидратация. В этой связи важно понимать, когда можно применять пероральные препараты, а когда необходимо внутривенное введение растворов. Однако, к сожалению, единого критерия, позволяющего сделать однозначный вывод, пока не существует.

Расчёт **процента потери массы тела**, признанного «золотого стандарта» при определении степени дегидратации, зачастую затруднён **отсутствием сведений** об исходных параметрах (особенно при оказании неотложной помощи). Поэтому врачу следует учитывать клинические симптомы — снижение диуреза и тургора кожи, сухость слизистых оболочек, тахикардию и тахипноэ. Несмотря на то что гайдлайны Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition, ESPGHAN)¹⁸, Американской академии педиатрии (American academy of pediatrics, AAP) и Национального института здравоохранения Великобритании (National institute for health and care excellence, NICE) несколько различаются, все они основаны именно на **комплексной клинической оценке**. Одна из самых подробных шкал представлена в российских клинических рекомендациях по неотложной помощи при инфекционных диареях (табл. 2)¹⁹.

Таблица 1. Шкала оценки тяжести состояния детей с гастроэнтеритами Тимо Везикари (адаптирована Д. Шим, 2016)¹⁷

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Частота стула в день	1–3	4–5	6 и более
Продолжительность (дней)	1–4	5	6 и более
Частота эпизодов рвоты в день	1	2–4	5 или более
Продолжительность (дней)	1	2	3 или более
Температура тела, °C	37,1–38,4	38,5–38,9	39 и более
Степень дегидратации, %	Неизвестна	1–5	≥6
Лечение	Амбулаторная регидратация	Регидратация	Госпитализация

Живая вода

Одна из серьёзных причин того, что пероральное употребление растворов оказывается неэффективным, — **позднее начало** их использования (даже в случае своевременного старта выпаивания раствор, приготовленный дома, зачастую **перестают давать** по дороге в больницу или во время ожидания в поликлинике) и **неправильный состав**. Попытки восстановления жидкостного баланса с помощью соков, газированных напитков и прочих подобных жидкостей оберчены на провал из-за их **концентрированности** и неоптимальности состава²⁰.

Залог успеха — **низкая осмолярность**: последним руководством ESPGHAN для терапии первой линии острой диареи рекомендовано не более **50–60 ммоль/л Na⁺**, так как избыток ионов только усугубляет потерю жидкости через ЖКТ²¹. Однако даже у 0,9% раствора хлорида натрия показатель достигает **142 ммоль/л Na⁺**, тогда как минерализация воды, купленной в магазине, варьирует в диапазоне 0,1–2% (до 316 ммоль/л) с непредсказуемым ионным составом.

Таким образом, для борьбы с обезвоживанием жизненно важно использовать **официальные растворы**, позволяющие восполнять продолжающиеся потери жидкости и электролитов.

Таблица 2. Оценка тяжести дегидратации

Признаки	Степень обезвоживания (% потери массы тела)			
	Свёртая и лёгкая (1–3%)	Средней тяжести (4–6%)	Тяжёлая (7–9%)	Очень тяжёлая (10% и более)
Стул	До 10 раз	До 20 раз	Более 20 раз	Без счёта
Рвота	До 5 раз	До 10 раз	До 20 раз	Множественная (неукротимая)
Жажда	Слабовыраженная	Умеренно выраженная	Резко выраженная	Неутолимая (или не может пить)
Диурез	Норма	Снижен	Олигурия	Анурия
Судороги	Нет	В икроножных мышцах, кратковременные	Продолжительные и болезненные	Генерализованные клонические
Состояние	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжёлое	Очень тяжёлое
Глазные яблоки	Норма	Норма	Запавшие	Резко запавшие
Слизистые оболочки рта, язык	Влажные	Суховатые	Сухие	Сухие, резко гиперемизированы
Дыхание	Норма	Норма	Умеренное тахипноэ	Тахипноэ
Цианоз	Нет	Носогубный треугольник	Акроцианоз	Резко выражен, диффузный
Тургор кожи	Норма	Норма	Снижен (кожная складка расправляется дольше 1 сек)	Резко снижен (кожная складка расправляется дольше 2 сек)
Пульс	Норма	До 100 в минуту	До 120 в минуту	Выше 120 в минуту, нитевидный
АД систолическое, мм рт.ст.	Норма	До 100	60–100	Меньше 60
Голосовое звучание	Сохранено	Сохранено	Осиплость голоса	Афония

[Простой, но, тем не менее, результативный способ оценки тяжести гиповолемии основан на определении скорости заполнения капилляров ногтевого ложа после компрессии в течение 5 сек. У детей без эксикоза это время составляет меньше 2 сек, с нарастанием тяжести состояния оно увеличивается²². Тест позволяет быстро принять решение о необходимости госпитализации и внутривенного введения растворов (при тяжёлой и очень тяжёлой степени обезвоживания, каковым соответствует время 4 сек и дольше)²².]

К перечисленным критериям можно добавить простой, но результативный способ оценки тяжести гиповолемии, основанный на определении скорости заполнения капилляров ногтевого ложа после компрессии в течение 5 сек. У детей без эксикоза время восстановления составляет меньше 2 сек, а с нарастанием тяжести состояния оно увеличивается²². Тест позволяет быстро принять решение о необходимости госпитализации и внутривенного введения растворов (при тяжёлой и очень тяжёлой степени обезвоживания, каковым соответствует время 4 сек и дольше)²².

Во многих случаях достаточно пероральной регидратации, для которой обычно используют состав, рекомендуемый ВОЗ (1 л раствора содержит 2,6 г натрия хлорида, 2,9 г натрия цитрата, 1,5 г калия хлорида и 13,5 г безводной глюкозы)²³, лучше использовать специальные официальные смеси, такие как гипоосмолярный «Адиарин Регидрокомплекс», обладающий хорошими органолептическими свойствами, и др.

Тайные агенты

К сожалению, отлично зарекомендовавшая себя стратегия регидратации, рекомендуемая ВОЗ, внедрена в практику далеко не везде, и причин тому несколько. Во-первых, большинство смертей от диареи регистрируют в странах с низким уровнем доходов населения, где остроактуальны проблемы голода, водоснабжения и антисанитарии, при этом покупка даже недорогих препаратов может стать проблемой⁷. В более благополучных регионах летальные исходы наблюдают значительно реже²⁴. В то же время подобные успехи обходятся весьма дорого: применяемое в этих случаях лечение налагает на мировое сообщество финансовое бремя, которое оценивают примерно в \$2 трлн²⁵.

Во-вторых, медработники могут недооценивать тяжесть состояния ребёнка (особенно в ургентной ситуации), что приводит



© Angelo D'Amico / Shutterstock.com

к неадекватной терапии²⁶. Есть и **другая крайность**: следствием необоснованного предпочтения парентеральной регидратации могут стать перегрузка жидкостью, гипонатриемия, увеличение срока пребывания в стационаре, повышение рисков, связанных с инвазивностью процедуры, и рост неоправданных финансовых затрат²⁷. Стоит отметить, что на фоне внутривенной инфузии состояние ребёнка может меняться **очень быстро** (от обезвоживания до массивных отёков)²⁸.

Ещё один важный фактор — осведомлённость лиц, ухаживающих за больным ребёнком, о **необходимости** оральной регидратации. В «проблемных» регионах (Индия, страны Африки или Юго-Восточной Азии) о важности обильного питья при жидком стуле знает **только половина** родителей — остальные не считают растворы «настоящим лекарством», способным оказать существенный эффект (в отличие от антибиотиков)²⁹. Даже среди тех, кто знает, что выпаивание нужно, 40% убеждены, что данная мера должна **купировать диарею**³⁰. Это опасное заблуждение: **не получив** ожидаемого эффекта и жалея ребёнка, мать устаёт его уговаривать и прекращает давать «невкусную» жидкость, что может усугубить тяжесть экзикоза.

Закрывать границы

В центре исследовательского интереса побывало немало противодиарейных средств, гипотетически способных облегчить состояние или ускорить выздоровление. Кажущийся столь очевидным приоритет антибактериальной терапии в этом отношении сомнителен, во-первых, из-за преобладания **вирусной этиологии** состояния, во-вторых, по причине **лекарственной устойчивости** патогенов, а в третьих, из-за того, что на фоне неселективного действия препаратов возможно развитие осложнений, связанных с угнетением **собственной микробиоты** пациента. С учётом сказанного во многих странах соответствующие рекомендации сформулированы крайне строго: применение антибиотиков оправдано лишь при подтверждённых **холере, шигеллёзе и криптоспориidioзе**⁹.

Вмешательства при вирусной инфекции в большинстве случаев исчер-

пываются адекватной компенсацией обезвоживания; при тяжёлом течении может быть показано применение противовирусных, иммуномодулирующих и противорвотных средств⁴. Антиперистальтические препараты **не рекомендованы** для детей младшего возраста и младенцев³¹ в связи с малоэффективностью. Более того, за счёт центрального действия лоперамид способен вызвать **серьёзные побочные эффекты**, включая летаргию, судороги, синдром Рейе*, паралитическую кишечную непроходимость и угнетение дыхания. Перспективное, но пока малоизвестное и дорогостоящее средство **ондансетрон** может быть показано при неукротимой рвоте, так как способствует **продолжению оральной регидратации**³².

В разное время исследователей интересовал потенциал разных веществ для борьбы с диареей: разбавленного молока и йогурта, витамина А, безлактозных смесей, пре- и пробиотиков, каолина и других глинистых минералов, рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы уменьшает кишечную гиперсекрецию воды и электролитов), препаратов цинка и других микроэлементов. Однако часть из них никак не повлияли на течение и сроки заболевания, а остальные в той или иной мере **превосходили плацебо**, но не настолько, чтобы претендовать на звание **эффективного решения** проблемы острых кишечных инфекций³³.

Единственный элемент из этого списка, удостоившийся занять место в рекомендациях, — **цинк**: в 2004 году ВОЗ и Детский фонд Организации Объединённых Наций (ЮНИСЕФ) опубликовали совместное заявление, в котором одобрили **комбинированное лечение** острой диареи³⁴, подразумевающее пероральную регидратацию, препараты цинка и обязательное **продолжение энтерального кормления**, в том числе грудным молоком. Элемент применяют в виде сульфата, ацетата или глюконата: эти соединения **хорошо растворимы в воде**; в стандартах

* (синдром Рейе (Reye) — острая печёночная недостаточность и энцефалопатия, развивающиеся у детей и подростков на фоне лечения некоторыми препаратами (аспирин, передозировка НПВП), сопровождающиеся отёком головного мозга, развитием жировой инфильтрации печени, гипераммониемией, повышением уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови более чем в 3 раза при нормальном уровне билирубина.

[Риск гибели у детей, которые перенесли единичный эпизод умеренной либо тяжёлой диареи, на протяжении 60 дней после выздоровления повышен в 8,5 раза по сравнению со здоровыми сверстниками.]

Возрождая традиции

Танины (кора дуба, крепкий чай, отвар кожуры граната, хинное дерево) издавна использовали при диарее **в народной медицине**. Первое исследование по эффективности экстракта танниного корня *Tormentil* при ротавирусной диарее у детей было опубликовано всего 15 лет тому назад³¹. В том числе поэтому и механизм действия был детально изучен сравнительно недавно: танины **обратимо осаждают белки** с образованием плотных альбуминатов, а при контакте со слизистой оболочкой **образуют плёнку**, уплотняют клеточные мембраны, сужают сосуды и **уменьшают секрецию**.

В природе дубящие вещества есть **практически во всех растениях**, но максимальное их количество — в шишкообразных наростах (галлах) на деревьях. В промышленности вещество в виде светлого порошка получают чаще всего из коры древесины дуба или акации, но много этих соединений в черёмухе, кровохлёбке, чернике, ольхе. Первый химически синтезированный танин появился только в 1950 году.

указана доза от 10 до 20 мг в день (суточная потребность 3—12 мг в день).

Стоит отметить, что цинк влияет на активность более 300 ферментов, некоторые из которых отвечают за репликацию и транскрипцию ДНК. Существует **несколько механизмов** лечебного действия этого микроэлемента при острой диарее. Антиоксидантный эффект, стабилизация клеточных мембран, угнетение апоптоза способствуют **восстановлению целостности** барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ. Параллельно идёт повышение **ферментной активности** энтероцитов, стимуляция выработки **антител**, рост пула лимфоцитов-киллеров и нейтрофилов, активных в отношении кишечных патогенов.

Ещё один возможный путь влияния цинка на объём и консистенцию стула — **блокада калиевых каналов** при секреции ионов хлора, опосредованной циклическим аденозин-3,5-монофосфатом³⁵. Вместе со снижением концентрации Cl^- уменьшается выход в просвет кишки ионов натрия и воды. Систематические обзоры подтверждают, что включение микроэлемента в схему терапии уменьшает продолжительность диареи и **снижает риски рецидива**³⁵.

Однако спустя 8 лет после публикации соответствующего стандарта осведомлённости опекунов и медработников о необходимости применения цинка составляла **только 5%**. В то же время опыт стран, инициировавших национальные **информационные кампании**³⁶, показал, что просвещение населения возможно: в Бангладеш показатель осведомлённости за тот же период составил **41%**³⁷, а смертность детей младше 5 лет снизилась с 20 до 2%.

Относительно **нового направление** коррекции инфекционной диареи — применение **протекторов слизистой оболочки кишки**. Таким механизмом обладает **желатина таннат** — стабильный комплекс желатина и таниновой кислоты. Попадая в кишечник, он образует на поверхности слизистой оболочки защитный биобарьер, закрывает дефекты кишечного эпителия, тем самым восстанавливая его функцию и прекращая потерю воды. Это защищает слизистую от проникновения и агрессивного действия вирусов, бактерий и токсинов^{38,39}.

Ещё один механизм действия желатина танната — противовоспалительный — реализуется за счёт ингибиро-

вания провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли), высвобождаемых энтероцитами при повреждении инфекционными липополисахаридами⁴⁰. Это **подавляет агрезию** и инвазию бактерий⁴¹, противодействует индуцированному микроорганизмами повреждению мембран⁴². Комплекс **не распадается** на составляющие и действует исключительно **на поверхности** кишечного эпителия, снижая проницаемость стенки кишечника и подавляя воспаление.

Желатина таннат изучен во многих отечественных и зарубежных исследованиях, включая **слепые и плацебо-контролируемые**^{43,44}. На фоне применения регистрируют нормализацию консистенции⁴⁴ и снижение частоты стула уже **через 12 ч** после начала приёма, **сокращение общей продолжительности** диареи⁴⁵. При этом отмечают **хорошую переносимость**⁴⁶ и быстрое наступление эффекта по сравнению со смектитам⁴⁷.

Ещё одно отличие желатина танната от глинистых минералов — минимальный **терапевтический объём**: 0,25 г против 3 г сухого вещества (в разведённом виде — столовая ложка против четверти стакана). Итоговый объём лекарственного средства **критически важен** для предупреждения тошноты и рвоты, так как маленьким пациентам на фоне дробного приёма регидратирующего раствора трудно одновременно выпить большое количество жидкости.

Шестой элемент

Вода, сахар, соль, цинк и желатина таннат — **достаточно ли** этого набора из пяти элементов для купирования диареи у детей? По всей видимости, да, особенно при ранней диагностике и своевременном начале регидратации. Однако есть один **парадокс**, связанный со смертностью при этом заболевании: **риск гибели** у пациентов, перенёсших единичный эпизод умеренной либо тя-

[Не всякий симбионтный штамм пригоден в пробиотических целях. Долгосрочные исследования демонстрируют безопасность комбинации *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium* BB-12 даже у недоношенных.]

жёлой диареи, на протяжении 60 дней после выздоровления повышен в **8,5 раза** по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста⁴⁸.

Примечательно, что 34% смертей в указанном ретроспективном наблюдении произошло в течение 7 дней после госпитализации, 33% — между 8-м и 21-м днями и 33% — **после 21-го дня**. Иными словами, большинство летальных исходов наступило **значительно позднее** выписки из медицинского учреждения и ухода из-под опеки врача. Это **противоречит** традиционной концепции смертности от диареи, связанной с дегидратацией и гиповолемическим шоком. Единственное, что отличало детей, **умерших с «запозданием»**, — присутствие у них энтеропатогенной или энтеротоксигенной кишечной палочки, шигеллы или криптоспоридий⁴⁸.

Вероятно, недуг оставляет за собой «следы» в виде **повреждённого микробиома** и «затаившихся» условно-патогенных штаммов, **реактивирующихся** в благоприятных условиях. Таким образом, пероральных растворов и цинка, спасающих миллионы жизней при инфекционной диарее, может оказаться **недостаточно** для предотвращения **всех смертей**, связанных с этой болезнью⁴⁹.

При этом есть основания полагать, что **шестой компонент** уже найден — речь идёт о **пробиотиках**. Эксперты ESPGHAN ещё в 2014 году разработали **рекомендации** по использованию этих препаратов для лечения острого гастроэнтерита^{21,50}. Однако в вопросе их применения сложностей больше, чем с цинком и пероральными растворами: пока эта терапия не имеет поддержки ВОЗ в виде

стандартов, вследствие чего многие пациенты и врачи воспринимают пробиотики лишь в качестве **пищевых добавок**⁵¹.

В целом информированность и интерес врачей к роли кишечной микрофлоры в сохранении здоровья стремительно растут, в том числе благодаря разнообразию **качественных исследований** и метаанализов: 86,3% респондентов с медицинским образованием согласны, что пробиотики имеют свою нишу в клинической медицине, а 72% опрошенных **рекомендуют** их пациентам⁵¹.

Не всякий симбионтный микроорганизм и даже не каждый штамм обладает пробиотическим эффектом; для эффективного отбора разработаны **чёткие критерии**⁵².

- Полная идентификация микроорганизма (до штамма).
- Отсутствие патогенных эффектов и генов устойчивости к антибиотикам.
- Жизнеспособность, а также стабильность (хотя бы на короткое время) в ЖКТ, устойчивость к жёлчным кислотам и пищеварительным ферментам.
- Хорошая адгезия к поверхности слизистой оболочки кишечника и способность его колонизировать (хотя бы ненадолго).
- Стабильность при обработке и хранении.
- Достаточное количество жизнеспособных клеток в препарате (не менее 10⁹ КОЕ в дозе).
- Наличие хорошо документированных испытаний *in vivo* и *in vitro* с доказательством пробиотического эффекта и подтверждением клинической эффективности.

На сегодняшний день среди изученных пробиотических микроорганизмов, активных против возбудителей гастроэнтеритов, перечисленным критериям отвечают *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) и *Bifidobacterium* BB-12. Доказана эффективность LGG для лечения острого гастроэнтерита и профилактики

[Есть основания полагать, что шестой компонент найден — речь о пробиотиках. Эксперты ESPGHAN ещё в 2014 году разработали рекомендации по их использованию для лечения острого гастроэнтерита.]



© Maryna Ivanova / Shutterstock/FOTODOM

[LGG значительно усиливает гуморальный иммунный ответ при ротавирусном энтерите, улучшает адгезию *Bifidobacteria BB-12* во время эпизодов диареи. Гены LGG участвуют в утилизации l-фукозы, что важно для колонизации кишечной среды и вытеснения фукозоферментирующих патогенов.]

нозокомиальной и связанной с антибиотиками диареи⁵³. Симбионт обладает иммуномодулирующим эффектом и уменьшает повторные эпизоды ротавирусной и криптоспориальной диареи⁵⁴, предотвращает заражение сальмонеллой, минимизирует признаки воспаления, а также проявляет достаточно сильную антимикробную активность против *S. typhimurium*⁵⁵. Важное отличие именно этого штамма (в том числе от других *Lactobacillus rhamnosus*) — наличие пилей, т.е. ворсинок, определяющих адгезию и выживаемость бактерии на слизистой оболочке.

Стоит также отметить, что LGG значительно усиливает гуморальный иммунный ответ при ротавирусном энтерите, дополнительно улучшает адгезию *Bifidobacteria BB-12* во время эпизодов диареи⁵². Гены LGG участвуют в утилизации l-фукозы, что важно для колонизации кишечной среды и вытеснения фукозоферментирующих патогенов⁵⁶. Выделяемый LGG лектин в свою очередь препятствует образованию биоплёнок различными микроорганизмами⁵⁷. Обзор 51 статьи (60 сравнений, 9569 участников с антибиотик-ассоциированной диареей) охарактеризовал LGG как пробиотик с максимальной эффективностью (ОШ=0,28; ДИ 95% [0,17–0,47]) и безопасностью (ОШ=0,44; ДИ 95% [0,23–0,84])⁵⁸.

Комбинация из LGG и BB-12 показала высокую эффективность для снижения риска диареи у детей, связанной с антибиотиками⁵⁹. *Bifidobacterium BB-12* оказался наиболее эффективным пробиотиком против штаммов *E. coli*⁶⁰. Кроме того, долгосрочные исследования демонстрируют безопасность комбинации LGG и *Bifidobacterium BB-12* не только у здоровых, но в том числе и у недоношенных новорождённых с очень низкой массой тела при рождении⁶¹. Наконец, эксперты рабочей группы ESPGHAN по пробиотикам рекомендуют использовать именно LGG для лечения диареи (сильная рекомендация)⁶².

Убедить выпить

Для клинициста важную роль играют не только критерии эффективности и безопасности средства, но и приверженность пациента терапии (которая в том числе зависит от восприятия лечения). Так, судя по результатам масштабных исследований, препарат для лечения инфекционной диареи будет принят правильно, если он «лечит симптомы» и «выглядит как на-

На глиняных ногах

Одна из групп препаратов, долго сохранявших лидерство в лечении инфекционной диареи, — глинистые минералы, такие как **смектиты** (диосмектит, монтмориллонит), каолин и гидротальцит³³. В частности, смектит снижает экспрессию белков ротавируса и окислительный стресс, за счёт чего **ингибирует секрецию хлоридов**⁶³.

Принимая во внимание имеющиеся сведения, можно заключить, что дополнение регидратационной терапии смектитом позволяет **сократить продолжительность заболевания** у детей с острой инфекционной диареей на 1 день и снизить число дефекаций к третьему дню, но **не влияет** на частоту госпитализаций или потребность в парентеральной регидратации. Самым часто встречающимся нежелательным явлением в этом испытании был **запор**, о случаях серьёзных побочных эффектов данных нет⁶⁴. Официальная инструкция предупреждает о риске возникновения **безоаров**** на фоне приёма диоктаэдрического смектита⁶⁵.

Механизм действия группы препаратов, содержащих глинистые минералы, заключается в их мощном **сорбционном потенциале** (слоисто-пористая структура с большой площадью контактной поверхности и отрицательным электрическим зарядом). Это делает их ёмким сорбентом и эффективным детоксикационным средством при отравлениях и инфекциях. За счёт этого же свойства они хорошо **поглощают энтеротоксины** при диарее и уменьшают повреждающее действие возбудителей, что объясняет популярность этого класса препаратов, например, в борьбе с метеоризмом и интоксикацией. При этом у ценной особенности нашлась и **обратная сторона**: у глинистых соединений очень высок потенциал накопления тяжёлых металлов⁶⁶ (**кадмия, свинца, никеля**, хрома, меди)⁶⁷, а также многих фармпрепаратов⁶⁸.

В природе глинистые минералы нередко связывают органические загрязнители, например канцерогенные диоксины⁶⁹. Сорбция полициклических и хлорированных ароматических углеводородов надолго формирует в них **свободные радикалы**⁷⁰. Также эти минералы ответственны за консервацию в почве радиоактивного изотопа цезия^{71,72}. В настоящее время уникальные свойства этих субстанций планируют использовать для создания **наноконтейнеров** для доставки биологически активных веществ⁷³.

Хотя пока нет оснований утверждать, что глинистые сорбенты не просто «собирают», но и могут «высвободить» в организме человека опасные субстанции, Французское агентство по безопасности фармацевтических препаратов и товаров медицинского назначения (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) с целью заботы о пациентах 28 февраля 2019 года рекомендовало **прекратить использование** препаратов, содержащих глинистые материалы, у детей в возрасте до 2 лет и беременных — предосторожность, защищающая от риска воздействия следовых количеств **свинца**.

Ответом стало клиническое исследование, подтверждающее, что в крови у взрослых, получавших диоктаэдрический смектит в течение 5 нед, свинца нет, как не зарегистрировано и **случаев интоксикации** либо другого вреда здоровью. Это делает более весомым утверждение производителя, что в качестве сырья для изготовления препаратов используют только безопасные «чистые» глины.

В целом ограничения по возрасту выглядят так: у детей от 2 лет и взрослых разрешён диосмектит, ограничение «только для взрослых» касается аналогов: аттапульгита, мормуарона, монтмориллонита, бейделлита, каолина, гидротальцита⁷⁴.

** Безоар — инородное тело, сформировавшееся в желудке в результате скопления частиц неперевариваемых веществ (волос, грубых растительных волокон и т.д.), способное спровоцировать обструкцию.

стоящее лекарство». Для решения этой задачи все «шесть компонентов» объединены в противодиарейный комплекс* для последовательного применения. Желатина таннат уменьшает частоту и улучшает консистенцию стула; регидратационный раствор осмолярностью **245 мОсм/л** с цинком сокращает продолжительность диареи и снижает вероятность последующего инфицирования на срок до 2–3 мес. При использовании комбинации *LGG* и *Bifidobacterium BB-12* для достижения необходимой дозы в 10⁹ КОЕ достаточно шести капель смеси.

Важно, что все ингредиенты имеют **небольшой объём**, комплекс обладает хорошими органолептическими свойствами, не изменяет вкус пищи, а пробиотик можно **добавлять в напитки**, в том числе в грудное молоко. Удобство применения способно значительно повысить приверженность пациентов терапии.



У человечества есть инструмент, который способен ежегодно спасать сотни тысяч детей от гибели вследствие обезвоживания при инфекционной диарее. Стратегию пероральной регидратации в сочетании с дотацией цинка уже 50 лет пропагандирует ВОЗ. Эффективность способа убедительно подтверждена исследованиями, он дешёв и потому доступен даже в бедных странах и труднодоступных регионах, но степень осведомлённости и приверженность его применению до сих пор **госадо низки**. Судя по всему, педиатрам предстоит серьёзная просветительская работа с родителями и опекунами, а профессиональным организациям имеет смысл инициировать включение этой темы в перечень так называемой **социальной рекламы**. 

* «Адиарин» — средства для лечения инфекционной диареи (острого гастроэнтерита). Содержат «Адиарин» саше №8 (желатина таннат, порошок для разведения), «Адиарин Регидрокомплекс» саше №10 (глюкозо-солевая смесь для оральной регидратации, содержащая цинк), «Адиарин Пробио» 8 г капли (комбинация штаммов *LGG* и *Bifidobacterium BB-12*).

поезд дальше не идёт?

Острый риносинусит: патогенетическая терапия нарушений
мукоцилиарного клиренса



Автор: Диана Вадимовна Павленко,
StatusPraesens (Москва)

Московский метрополитен перевозит около 7 млн человек в день, и все элементы транспортной системы призваны обеспечить её **максимальную пропускную способность**. Входные двери открываются в любую сторону, турникет «считывает» приложенный билет за секунду, эскалаторы работают в **непрерывном режиме**, а поезда следуют друг за другом каждые 2 мин. Любой сбой приводит к скоплению пассажиров на станции, что особенно критично в часы пик.

Система мукоцилиарного клиренса (МЦК), обеспечивающая **очистку дыхательных путей** от любых экзогенных частиц, в чём-то похожа на метро. Бактерии, вирусы, споры грибов и пылинки тоже попадают «на эскалатор»: секрет бокаловидных клеток выносит их наружу благодаря постоянному биению ресничек клеток мерцательного эпителия. При нарушении этого процесса **слизь, содержащая патогены**, накапливается, что способствует развитию **инфекционно-воспалительного процесса**.

Согласно клиническим рекомендациям¹, **острый риносинусит*** (ОРС) у детей определяют как воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, проявляющееся в виде как минимум двух из перечисленных симптомов:

- затруднение носового дыхания (заложенность носа);
- непрозрачные окрашенные выделения из ноздрей;
- кашель (чаще в ночные часы из-за раздражения слизистой оболочки глотки и гортани отделяемым из верхнечелюстного синуса).

При вирусной этиологии воспаления симптомы продолжают не более **10 дней**. Европейские рекомендации по риносинуситам и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS, 2012) также выделяют **«острый поствирусный**

риносинусит». Для него характерно усиление симптомов с пятого дня или их сохранение после десятого дня (с общей продолжительностью болезни до 12 нед). ОРС считают **рецидивирующим** при четырёх эпизодах в течение года (с бессимптомными промежутками между ними).

Воспалительный процесс может возникать в определённых околоносовых пазухах (верхнечелюстной, клиновидной или лобной) или в ячейках решётчатой кости, но чаще всего в инфекционный процесс вовлечено **сразу несколько локусов** (полисинусит).

Стоит отметить, что локализация поражения зависит в значительной степени от возраста ребёнка. Хорошо известно, что на **первом году** жизни наиболее развиты воздухоносные полости решётчатого лабиринта, к двум годам возможно вовлечение верхнечелюстной

* Диагноз «риносинусит» выставляет специалист оториноларинголог, педиатр чаще определяет заболевание как «назофарингит» или «ринофарингит».

[Ключевое звено в развитии ОРС — блокада соустьев околоносовых пазух из-за отёка. Основа терапии — восстановление проходимости воздухоносных путей.]

пазухи, а лобная и клиновидная достигают значимого размера лишь в период с 4 до 8 лет (сроки их пневматизации вариabельны).

Элементарно, Ватсон!

ОРС — одно из наиболее распространённых заболеваний, и, несмотря на все предпринимаемые профилактические меры, частота его возникновения не снижается (в том числе потому, что при 95% ОРВИ в воспалительный процесс вовлечены носовые пазухи¹). Ежегодно риносинуситы регистрируют у 74 млн человек в странах Европы (у каждого десятого!)², у 30,8 млн пациентов в США³ и у 10 млн в России⁴. У детей школьного возраста эпизоды ОРС возникают до 10 раз в год⁴.

Лёгкая форма заболевания чаще всего имеет вирусную этиологию (в 90–95% случаев), а осложнение ОРС бактериальной инфекцией (активация собственной условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей носоглотку) происходит лишь у 5–10% детей⁴. При этом частота необоснованных назначений антибактериальных средств крайне высока: в разных учреждениях этот показатель варьирует от 2,2 до 95,6%⁵. В то же время рекомендации Российского общества ринологов предписывают применение противомикробных препаратов только при среднетяжёлых и тяжёлых формах заболевания, а европейские рекомендации допускают использование антибиотиков лишь у детей с тяжёлым ОРС.

Рассмотрим критерии разных степеней тяжести ОРС^{6,7}.

Лёгкая степень:

- отсутствие лихорадочной реакции;
 - умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность и выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневную активность, ежедневную деятельность);
 - отсутствие головных болей;
 - отсутствие осложнений.
- Среднетяжёлая степень:
- температура не выше 38 °С;
 - выраженные симптомы, умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента;
 - ощущение тяжести в проекции околоносовых пазух, возникающее при движении головы;
 - наличие осложнений со стороны среднего уха (острый средний отит);
 - отсутствие внутричерепных или орбитальных осложнений (абсцесс лобной доли, хемоз, менингит и др.).

Тяжёлая степень:

- температура выше 38 °С;
- выраженные симптомы, умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента;

- периодическая или постоянная болезненность в проекции околоносовых пазух, усиливающаяся при движении головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи;
- наличие внутричерепных или орбитальных осложнений (абсцесс лобной доли, хемоз, менингит и др.).

Тяжесть ОРС определяют также на основании субъективной оценки пациентом или его родителями выраженности симптомов с помощью визуально-аналоговой шкалы (с градацией от 1 до 10 баллов)¹. При сумме от 1 до 3 баллов говорят о лёгкой степени, 3–7 — о среднетяжёлой, 7–10 — о тяжёлой (и в последнем случае можно уверенно говорить о присоединении бактериальной инфекции).

Диагноз «острый бактериальный риносинусит» может быть выставлен при наличии как минимум трёх из перечисленных критериев:

- продолжительность болезни более 7–10 дней или усиление симптомов после периода видимого улучшения;
- интенсивность симптомов более 7 баллов по визуально-аналоговой шкале;
- гнойные выделения из полости носа при передней риноскопии;
- повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- температура тела более 38 °С.

При лечении ОРС важно избегать необоснованных назначений противомикробных препаратов и по возможности отдавать предпочтение патогенетической или симптоматической терапии. Европейские рекомендации EPOS очерчивают границу использования системной антибиотикотерапии — только при остром бактериальном риносинусите.

Выбор есть

Основные цели лечения ОРС — эрадикация возбудителя, сокращение длительности заболевания, а также предупреждение развития осложнений. Для достижения наилучшего эффекта способы терапии (этиотропной, патогенетической и симптоматической) следует комбинировать.

Один из важных методов — ирригационные процедуры: промывания полости носа солевыми растворами изотонической или гипертонической концентрации, обычно приготовляемыми из морской воды⁸. Это способствует нормализации реологических свойств слизи, оказывает лёгкий деконгестивный эффект, тем самым облегчая носовое дыхание и способствуя механической эвакуации отделяемого.

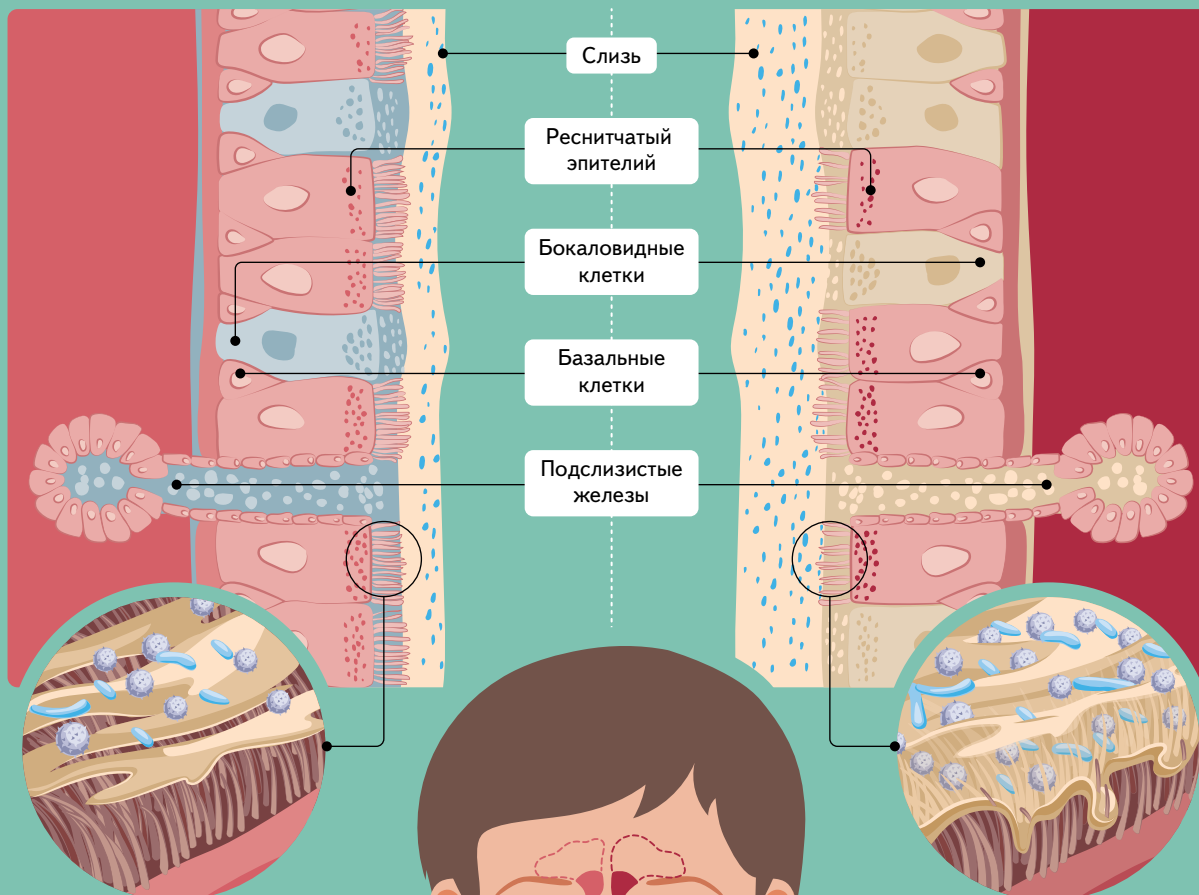
Такие средства не требуют точного дозирования, поскольку входящие в состав вещества безопасны для организма, не всасываются в кровь, оказывают местный эффект и после орошения слизистой оболочки выливаются вовне (но при нарушении техники промывания могут попадать в желудок)⁹. Нужно учитывать, что у детей раннего возраста это может привести к развитию евстахиита и отита. Кроме того, необходимо соблюдать высокую кратность ирригационных процедур.

Системно применяемые противомикробные средства при вирусном ОРС малоэффективны¹⁰ (по сравнению с плацебо^{11,12}), вызывают побочные эффекты^{13–15} и негативно воздействуют на микробиом носовых пазух. Использование местной антибактериальной терапии также спорно, поскольку большие

ПРОМЕДЛЕНИЕ ВЕДЁТ К ВОСПАЛЕНИЮ



МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС В ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХАХ НОСА



В НОРМЕ

Адекватная работа мукоцилиарного транспорта: нормальное соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток, небольшой слой слизи; скорость эвакуации чужеродных агентов — 15–20 мин*.

ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Замедление или остановка мукоцилиарного транспорта: увеличение количества бокаловидных клеток, толстый слой слизи покрывает реснички и нарушает их работу; скорость эвакуации чужеродных агентов более 20 мин*.

ВЫВОД: Нарушение мукоцилиарного клиренса — **ключевое звено** патогенеза острого риносинусита. Сбой этого механизма приводит к гиперпродукции и застою секрета, что не только вызывает **обструкцию** дыхательных путей, но и увеличивает время контакта патогенов со слизистой оболочкой, способствуя **инфицированию**.

* Шеврыгин Б.В. Руководство по детской оториноларингологии. М.: Медицина, 1985. 336 с.

дозы таких препаратов также неблагоприятно влияют на клетки мерцательно-го эпителия, что приводит к нарушению **мукоцилиарного клиренса**.

При сопутствующем аллергическом фоне у ребёнка широко применяют **антигистаминные** препараты. Однако их назначение имеет смысл только на **ранней стадии** заболевания, когда блокада H1-рецепторов может предупредить выделение **медиатора воспаления** (гистамина) в ответ на воздействие инфекционного агента.

Ключевое звено вовлечения синусов при ОРИ — **блокада соустьев околоносовых пазух** из-за отёка слизистой оболочки. Поэтому в основе патогенетической терапии лежит восстановление про-

ходимости воздухоносных путей (так называемая **разгрузочная терапия**)¹⁶. Для обеспечения нормального оттока секрета и улучшения дренажной функции используют **сосудосуживающие** средства — деконгестанты. К сожалению, их длительное использование может приводить к **пересыханию** и повреждению слизистой оболочки (что в свою очередь облегчает инфицирование), **привыканию** (и необходимости повышать дозу или кратность применения)¹⁷. Однако при строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования и продолжительности курса перечисленные побочные эффекты возникают достаточно **редко**¹⁷.

Подавляют развитие отёка слизистой оболочки и восстанавливают функцио-

нальную способность соустьев и **глюкокортикоиды** местного применения, однако данный вид терапии не рекомендован детям младше 12 лет. Спектр **противовирусных** препаратов, разрешённых в педиатрической практике, весьма скромный, к тому же у них нет прямых показаний к применению при ОРС.

Возможным методом лечения может быть **фаготерапия** (в настоящее время она не включена в клинические рекомендации), но такие препараты наиболее эффективны для профилактики бактериальной инфекции и при смешанной этиологии заболевания. Современные мультифаговые составы не требуют определения конкретного бактериального патогена (вирус, способный инфицировать конкретный патоген найдёт свою мишень, избыток фагов элиминируется из-за невозможности размножиться), однако **сложны в применении**. Кроме того, вышеупомянутые составы ещё и дороги, что также затрудняет их широкое использование.

{рочно чинить
«эскалатор»!}

Поскольку при остром вирусном риносинусите у детей возможности этиотропной терапии ограничены, имеет смысл обратить самое пристальное внимание на **патогенетическое** лечение.

Слизистая оболочка околоносовых пазух, как и в остальных воздухоносных путях, покрыта **мерцательным цилиндрическим эпителием**, толщина которого составляет от 0,1 до 0,5 мм. Бокаловидные клетки вырабатывают двуслойный секрет; на поверхности эпителиоцитов расположены многочисленные **реснички**, погружённые в золь-слой, и их движение обеспечивает перемещение верхнего геля-слоя (вместе с адгезированными патогенами, ксенобиотиками, пылевыми частицами и т.д.). Так происходит **эвакуация** чужеродных агентов, попадающих в полость носа (и в сообщающиеся с ней отделы дыхательной системы) с потоком вдыхаемого воздуха, в носоглотку с последующим проглатыванием. В норме этот процесс занимает 15–20 мин; точное «время перемещения» зависит от температуры, рН и концентрации кислоты во вдыхаемом воздухе, воздействия

Избыточное воздействие

Согласно ретроспективному исследованию, выполненному в 2000 году в США, врачи общей практики и оториноларингологи назначают антибактериальные препараты при наличии симптомов риносинусита **более чем 90%** пациентов²¹. Результаты общероссийского многоцентрового фармакоэпидемиологического анализа показали, что специалисты рекомендовали антибиотики для лечения острых респираторных заболеваний **75% детей**, причём у 60% из них болезнь протекала в неосложнённой форме. В среднем частота необоснованных назначений достигает 49%⁵.

Применение противомикробных препаратов при остром неосложнённом риносинусите **не оправдано и не ускоряет** процесс выздоровления. Результаты Кокрейновского обзора (2012), включающего 10 исследований с участием **2450 пациентов**, говорят, что по сравнению с плацебо антибиотики уменьшали время выздоровления **только у пяти из 100 человек**. При этом 27% участников, получавших противомикробные препараты, сообщили, что лечение сопровождалось характерными **побочными эффектами** (тошнота, рвота, боль в животе, диарея и др.)²². Авторы другого обзора (Великобритания, 2013), объединившего данные четырёх исследований, отмечают, что аргументы в защиту использования антибактериальных средств при остром неосложнённом риносинусите **неоднозначны**, а доказательная база **слаба**²³.

Более того, помимо малоэффективности такой терапии и риска серьёзных побочных эффектов* (который возрастает при назначении препаратов без указанных в инструкции показаний), противомикробные препараты **нарушают микробиоценоз носовых пазух**. Это снижает местную колонизационную защиту и способствует переходу острого риносинусита в хронический.

Нельзя не упомянуть и о проблеме возрастающей **лекарственной устойчивости микробов**, которая достигает катастрофических масштабов и расценивается экспертами ВОЗ как **глобальная угроза** человечеству. Уже сейчас от резистентных патогенов в Европе ежегодно умирает **около 20 тыс. человек**, и если верить прогнозам, через 30 лет число таких случаев увеличится до **10 млн**. При этом ОРС относится к наиболее перспективным «полигонам», где частоту антибактериальной терапии можно снижать без каких-либо опасений*.

* Лопатин А.С. Как минимизировать глобальный и локальный ущерб от необоснованной антибиотикотерапии? // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2019. №1 [56]. С. 39–45.

химических средств на слизистую оболочку. Этот механизм самоочищения дыхательных путей и называют МЦК¹⁸, он играет наиболее важную роль в очищении **верхних дыхательных путей** (ниже недостаточность этого механизма может быть частично компенсирована кашлевым клиренсом)¹⁹. Именно поэтому нарушение работы МЦК — **ключевое звено в патогенезе** многих оториноларингологических заболеваний.

К «поломке эскалатора» могут привести различные причины, и далеко не все из них инфекционные (а бактериальных ещё меньше). «Провокаторами» могут стать аллергические состояния, врождённые заболевания, ингаляция раздражающих субстанций, даже прозаическое вдыхание **холодного воздуха**. Дело в том, что низкая температура приводит к развитию реактивного отёка (это защитный механизм, благодаря которому происходит расширение сосудов, способствующее согреванию и увлажнению поступающего воздуха) и снижению аэрации околоносовых пазух.

Нарушение работы цилиарного аппарата может быть следствием морфологических дефектов (уменьшение количества ресничек, снижение их длины) и функциональных нарушений (снижение частоты биения ресничек, расстройство синхронности); любое из обстоятельств может лечь в основу воспалительных заболеваний респираторного тракта^{6,20}. А **частота биения ресничек** серьёзно влияет на скорость движения секрета: её увеличение на 16% от нормальной способно ускорить МЦК сразу на 56%²⁰.

При остром вирусном риносинусите клетки мерцательного эпителия околоносовых пазух массово замещаются **бокаловидными**. Это приводит к нарушению их **нормального соотношения** (10:1) в сторону преобладания клеток-продуцентов секрета и, как следствие, к угнетению транспортной функции. При

[Накопление слизи поддерживает патологический процесс, поэтому основа патогенетического лечения — восстановление мукоцилиарного клиренса.]

этом бокаловидные клетки выделяют значительное количество **густой слизи**, что осложняет эвакуацию секрета, а **отёк** в области устья синусов и слизистой оболочки нарушает двигательную активность ресничек мерцательных эпителиоцитов (подвержены десквамации при ОРВИ). **Застой секрета** и повышение его вязкости приводит к обструкции верхних дыхательных путей, нарушению аэрации синусов с блокировкой дренажа. **Время контакта** чужеродных агентов со слизистой оболочкой возрастает, что способствует развитию инфекционного процесса.

Всё близко

В раннем детском возрасте носовые ходы относительно **узкие**, нижние носовые раковины занимают 2/3 полости носа и спускаются почти до её дна, поэтому даже при **небольшой отёчности** слизистой оболочки затруднение дыхания наступает очень быстро. Кроме того, короткая и широкая евстахиева труба расположена практически **горизонтально**, что в случае нарушения оттока повышает вероятность попадания инфицированной слизи из носоглотки в среднее ухо — с дальнейшим развитием **отита** или тубетита.

Растения, входящие в состав комбинированного фитопрепарата «Синупрет», и их фармакологические свойства

Растение	Активные компоненты	Фармакологические свойства активных компонентов				
		Секретолитическое ^{24,25}	Противовоспалительное ²⁶	Противовирусное ²⁷	Антибактериальное ²⁸	Иммуномодулирующее ²⁹
Корень горечавки жёлтой (<i>Gentiana lutea</i>)	Горечи (амарогенцин, генциопикрозид, гентизин)	+	—	—	—	—
Цветки первоцвета весеннего (<i>Primula veris</i>)	Флавоноиды (рутин, кверцетин), производные салициловой кислоты	+	+	+	+	—
Трава щавеля обыкновенного (<i>Rumex acetosa</i>)	Флавоноиды, производные гидроксикоричной кислоты (феруловые кислоты)	+	+	—	+	+
Цветки бузины чёрной (<i>Sambucus nigra</i>)	Флавоноиды (рутин, гиперозид, кверцетин), производные гидроксикоричной кислоты, ситостеролы, тритерпены, сапонины	+	—	—	—	—
Трава вербены аптечной (<i>Verbena officinalis</i>)	Иридоидные гликозиды (вербеналин и гастатозид), производные гидроксикоричной кислоты	+	+	+	—	—

Накопление слизи поддерживает патологический процесс, поэтому **основной принцип** патогенетического лечения — **восстановление МЦК**. Использование лекарственных препаратов, уменьшающих вязкость слизи и продукцию секрета, а также восстанавливающих работу ресничек, позволяет **нормализовать** дренажную функцию. Метод, позволяющий точно оценить эффективность таких средств, до сих пор не разработан — и по этой причине муколитическая терапия отсутствует в европейских клинических рекомендациях. Однако, по мнению Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, такая позиция излишне формализована, поскольку положительный результат лечения подтверждается **многолетним опытом**⁶.

Помимо различных синтетических муколитиков (большая часть которых показана в первую очередь для восста-

новления МЦК в нижних дыхательных путях), необходимым эффектом обладают многие **растительные препараты**. Для достижения лучшего результата целесообразно комбинировать экстракты различных растений. В качестве классического **секретолитического** препарата растительного происхождения с комбинированным действием для лечения ОРС клинические рекомендации выделяют «Синупрет», в состав которого входят корень горечавки жёлтой, цветы первоцвета весеннего, трава щавеля обыкновенного, цветки бузины чёрной и трава вербены аптечной. Благодаря **комплексному действию** каждого из компонентов (таб.) лекарство, помимо муколитического, обладает также противовоспалительным, противовирусным и иммуномодулирующим свойствами. В виде капель препарат разрешён детям с 2 лет, в таблетированной форме — с 6 лет.

Долго ли умеючи?

Эффективность комбинированных растительных средств для лечения ОРС подтверждена множеством исследований. В одном из них приняло участие 100 детей в возрасте от 3 до 15 лет с затяжными формами ОРС (7–10-й день заболевания)³⁰. Пациентов разделили на две равные группы, первой из которых было рекомендовано **только промывание носа** физиологическим раствором, а второй дополнительно назначили фитопрепарат «Синупрет» в возрастной дозировке по 2 таблетки 3 раза в день. Выраженность каждого из симптомов оценивали на 21-й день лечения по 3-балльной шкале.

Изначально **отёк** слизистой оболочки носа оценивали в среднем на 2,2 балла. В конце исследования у тех, кто дополнительно получал растительное средство, этот показатель достиг **0,35 балла** (против 0,89 балла). **Свободное носовое дыхание** в первой группе наблюдалось у 44% пациентов, а во второй — у 68%.

Снижение выраженности отёка и вязкости секрета при использовании препарата связано с восстановлением **секреции ионов хлора** клетками мерцательного эпителия. Это приводит к **разжижению субстрата** и увеличивает **частоту биения ресничек**, тем самым облегчая эвакуацию слизи и восстанавливая мукоцилиарный транспорт^{24,25}. Секретолитическая активность фитопрепарата **сопоставима** с синтетическими средствами (N-ацетилацетином и бромгексином)³¹.

В другом исследовании изучали эффективность средства «Синупрет» у 64 детей с заболеваниями **околоносовых пазух и среднего уха**³¹. Все пациенты получали комплексное симптоматическое лечение, но, в отличие от контрольной группы (n=30), 34 человека также принимали и фитопрепарат. Об эффективности судили на основании общей оценки состояния пациента и лор-осмотра, данных аудиометрии, импедансометрии и по времени мукоцилиарного транспорта (тест с **угольным порошком***). Нарушение функции МЦК классифицировали по методике

* Тест с угольным порошком — время перемещения угольного порошка, нанесённого пинцетом на слизистую оболочку, от переднего конца носовых раковин до появления его в носолотке.

С юбилеем!



Уважительное отношение к природе не только как образ мышления, но и как образ жизни, стремление не упускать из виду возможные последствия своих действий — особым качеством **«человека будущего»** можно поучиться у руководителя немецкого фитогиганта «Бионорика». Личностные качества владельца и председателя правления, проф., докт. естеств. наук **Михаэля Андреаса Карла Поппа** (Michael Andreas Karl Poppe) вкупе с постоянным стремлением **неизменно хорошо** делать свою работу и легли в основу успеха тех решений, которые компания воплощает в жизнь.

Например, речь идёт о реальной возможности борьбы с мировой угрозой формирования бактерий-суперинфектов и антибиотикорезистентности возбудителей. **28 июля** этот удивительный человек отметил своё 60-летие.

Проф. Попп с детства увлечён любимым делом, он не просто продолжает семейный бизнес (компания была основана в 1933 году его дедом — Йозефом Поппом), а пошёл дальше, став идеологом революционной парадигмы «зелёной медицины». Под его руководством организованы **масштабные клинические исследования** и разработка лекарственных средств растительного происхождения в соответствии с аллопатическими принципами. Именно компания «Бионорика» **в 1979 году** провела **первое** двойное слепое клиническое исследование, посвящённое возможностям фитотерапевтического препарата. После этого контролируемые испытания стали «золотым стандартом» доказательной медицины.

Обо всех тонкостях производства лекарств из растительного сырья проф. Михаэль Попп знает не понаслышке. За его плечами серьёзное университетское **фармацевтическое образование**: 2 года обучения химии и пищевой химии в университете имени Фридриха-Александра (Эрланген, Германия), затем 4 года изучения фармацевтики, затрагивающей все нюансы фармакогнозии, и подготовка докторской диссертации в университете имени Леопольда Франценца (Инсбрук).

Б.В. Шеврыгина (1985), где норма составляет 15–20 мин, 1-я степень — 20–30 мин, 2-я степень — 31–60 мин, 3-я степень — более 60 мин.

В начале терапии у 10 детей (15,6%) отмечали нарушения 1-й степени, у 49 (76,6%) — 2-й степени, у пяти (7,8%) — 3-й степени. Через 7–10 дней лечения показатели работы мукоцилиарного транспорта пришли в норму у **31 пациента основной группы** (91%) и только у **девяти человек** в контрольной когорте (30%). При лечении фитопрепаратом время МЦК достигло нормы (уменьшилось с 49 до **14 мин**), а в группе сравнения в среднем составляло **21 мин**.

В другой работе консервативное лечение **острого и хронического риносинусита** получали **87 человек** (взрослые)³². Пациенты основной группы (n=46) принимали растительное средство по 50 капель 3 раза в сутки в комплексе с сосудосуживающими препаратами, в контрольной (n=41) деконгестанты составляли основу терапии; при субфебрильной температуре также получали антибиотики.

После первого дня комплексного лечения 58,2% человек с ОРС отметили **уменьшение болевых ощущений**, 10,5% респондентов сообщили об их исчезновении, а у 8,7% пациентов изменился характер боли (с постоянного на эпизодический). Нормализация **температуры тела** у основной группы наступила раньше, **выделения из носа** прекратились быстрее (3,93 против 5,57 сут), восстановились носовое дыхание и обоняние. У тех, кто получал растительный препарат, восстановление мукоцилиарного транспорта происходило **достоверно скорее**.

Таким образом был сделан вывод, что включение фитопрепарата в комплексное лечение пациентов с ОРС значительно повышает его эффективность и способствует более быстрому улучшению самочувствия пациентов, сокращает сроки нормализации риноскопической картины.



Острый неосложнённый риносинусит широко распространён у детей и чаще всего имеет **вирусную этиологию**, что говорит о **нецелесообразности** назначения антибиотиков (в том числе «для профилактики осложнений»), а спектр противовирусных препаратов, разрешённых в педиатрической практике, ограничен. Именно поэтому стоит действовать в парадигме **патогенетической**, а не этиотропной терапии — у большинства пациентов можно обойтись лекарствами, **восстанавливающими мукоцилиарный транспорт**^{**}, а также симптоматическими средствами (промывание солевыми растворами, закапывание сосудосуживающих средств и др.). Если же лечение окажется неэффективным в течение 5 дней, при повышении температуры тела выше 38 °C или при появлении уровней жидкости в проекции околоносовых пазух на рентгенограмме следует направить пациента на консультацию к оториноларингологу. **SP**

^{**} Например, препаратом «Синупрет» по 15 капель 3 раза в день (дети от 2 до 6 лет) либо по 25 капель или 1 таблетке 3 раза в день (дети школьного возраста). Продолжительность лечения — 7–14 дней, в случае ухудшения состояния — до направления к профильному специалисту.

Библиографию см. на с. 80–86.


Bionorica®

Заложен нос? Риносинусит?

Растительный лекарственный препарат

Синупрет®



Для детей
с 2-х лет
и взрослых*

Рег. уд. ПН № 014247/01; 014247/02

-  Устраняет заложенность носа
-  Обладает противовирусным действием
-  Предупреждает развитие осложнений

Природа. Наука. Здоровье.



www.bionorica.ru

* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей с 2-х лет;
Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей старше 6 лет

РЕКЛАМА

достаточно — это сколько?

О дозировках витамина D для детей: национальные рекомендации и мировой опыт



Авторы: Евгения Михайловна Толстова, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; Надежда Вениаминовна Сорокина, канд. мед. наук, доц., старший лаборант той же кафедры (Москва)

Копирайтинг: Сергей Лёгкий

Авторы Глобального консенсуса по профилактике и лечению нутритивного рахита¹ и эксперты Американской академии педиатрии (The American academy of pediatrics) подчёркивают, что наибольшему риску этого заболевания подвержены дети на эксклюзивном **грудном вскармливании**, не получающие витамина D дополнительно^{1,2}.

Звучит парадоксально, не так ли? Неужели природа дала сбой? Разве может уникальный продукт питания с «отшлифованным» эволюцией составом, в котором должно быть представлено всё необходимое для новорождённого, не обеспечивать поддержания нужного уровня кальциферола? Ответ прост: пока плод растёт внутри организма матери, вещество в достаточном количестве поступает с плацентарным кровотоком, а когда младенец появляется на свет, ему должен стать доступным **новый источник**. А раз так, то избыток витамина D в грудном молоке нерационален. «Лишние траты» будут напрасно истощать мать, чьё благополучие — залог выживания младенца. Ситуацию можно сравнить с правилом для авиапассажиров «(начала наденьте маску на себя, а потом — на ребёнка!»).

С момента рождения главным «поставщиком» витамина D* для новорождённого должно стать солнце, благодаря которому этот элемент образуется в коже из предшественника — 7-дигидрохолестерина. Этим и можно объяснить **небольшое содержание** витамина в грудном молоке (в пределах 15–50 МЕ/л)³: даже если в крови женщины его уровень достаточен, делиться с младенцем теперь **не обязательно**. Соответственно, дети на естественном вскармливании, ежедневный объём питания которых в раннем периоде составляет около 750 мл, получают только 10–40 МЕ/сут эргокальциферола и холекальциферола от матери. Этого **должно бы хватать**...

К сожалению, этот расчёт не оправдывается. «Схема поставок» с учётом воздействия ультрафиолета **не предусматривала** появления у человека одежды и значительного расширения ареала обитания нашего вида. Уж тем более

далеки от природного сценария колыски, застеклённые окна домов и **малое время** пребывания современного ребёнка на улице, особенно в холодное время года.

Из-за «антропогенных помех» солнце зачастую «не справляется» со своей ролью стимулятора синтеза витамина D. Ситуацию усугубляют современные рекомендации, ограничивающие воздействие ультрафиолета на младенцев младше 6 мес⁴, а также **промышленное загрязнение** атмосферы, в значительной мере **отражающее** нужную для синтеза холекальциферола часть светового спектра (особенно интенсивно — в мегаполисах).

* Витамин D приобретает биологическую активность после процесса гидроксирования. Печень синтезирует 25(OH)D из холекальциферола (D₃), образующегося в коже под действием ультрафиолетовых лучей В-спектра, и эргокальциферола (D₂), поступающего в организм с пищей. 1,25-дигидрокси-холекальциферол (1,25(OH)₂D, кальцитриол) — финальная форма этого метаболита, результат ферментативных реакций 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D, кальцидиол) в почках.

Виновники недовостачи

К сожалению, при искусственном вскармливании развитие дефицита витамина D также **не исключено**, несмотря на обогащение адаптированных смесей препаратами кальциферола⁵. Ситуация, когда уровень 25(OH)D в сыворотке крови ребёнка меньше нормы даже в условиях **дополнительной готации**, встречается нередко. Как правило, это указывает на **скудность запасов**, созданных во внутриутробном периоде, **повышенную потребность** или **недостаточное поступление** вещества с пищей.

Многие из причин, предрасполагающих к формированию дефицита микро-

элемента у ребёнка, связаны с особенностями здоровья и условиями жизни **его матери**: они влияют на D-статус будущего потомства задолго до зачатия. Прежде всего речь идёт о следующих факторах.

- Тёмный цвет кожи.
- Низкий социальный уровень.
- Ожирение.
- Нарушение функции почек.
- Заболевания ЖКТ, которые связаны с мальабсорбцией и нарушением выработки жёлчных кислот.
- Муковисцидоз.
- Все виды гранулёмообразующих заболеваний, особенно саркоидоз и туберкулёз^{6,7}.
- Врождённые нарушения обмена витамина D.
- Приём лекарств, изменяющих всасывание или метаболизм кальциферола (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, противогрибковые препараты, антиретровирусная терапия).
- Проживание выше параллели 33° северной и южной широты.
- Продолжительное грудное вскармливание без введения прикорма после 6 мес.
- Отсутствие специфической профилактики.
- Элиминационные диеты, особенно с низким потреблением продуктов, богатых витамином D и кальцием.

Имеют значение и факторы, ограничивающие доступ солнечного света к коже: загрязнение окружающей среды, закрытая одежда и др. Хотя выраженный дефицит витамина D наиболее распространён в странах с **низким уровнем дохода** на душу населения, людей с той или иной степенью недостаточности можно встретить по всему миру⁸. Даже проживание в солнечных регионах **не гарантирует** образования необходимого количества кальциферола: считают, что в любом месте планеты он вырабатывается в коже только **с 10 до 15 ч**, а на широтах выше 33° (это параллель, про-

ходящая через Чили, Аргентину, Австралию) зимой синтез этого вещества в организме человека **практически не происходит**⁹. Дело в том, что в регионах, расположенных ближе к полюсам Земли, свет проходит больший путь через озоновый слой, и почти весь необходимый ультрафиолет оказывается **поглощён атмосферой**. К местам планеты с инсоляцией, способствующей **достаточному синтезу** соединения в коже, не относят даже Ташкент и Мадрид; вся территория России также расположена значительно выше 33-й параллели.

При ограничении воздействия солнечного света и неадекватном поступлении витамина D с пищей (особенно у детей с **хроническими заболеваниями ЖКТ**) дефицит возможен и у жителей развитых стран. Литературные данные свидетельствуют о всё большем распространении низких уровней 25(OH)D у детей после интенсивного применения солнцезащитных средств — крем с SPF 15 снижает образование вещества в организме на 90–95%¹⁰.

Определённую роль в формировании дефицита могут играть **наследственные особенности**, в частности, доказана зависимость между скоростью синтеза холекальциферола и **степенью пигментации кожи** — чем она темнее, тем меньше выработка. Прямая связь между вариантами аллелей DHCR7/NADSYN1, CYP2R1, GC, ответственными за обмен витамина D, и его содержанием в крови подтверждена результатами генетических исследований^{11–13}.

В то же время характерные изменения в локусах генов, напрямую связанных с метаболизмом витамина D, объясняют лишь **около 5%** случаев его аномального содержания в крови. При этом есть люди, у которых сывороточные концентрации 25(OH)D необъяснимо высоки (в диапазоне от 40 до 80 нг/мл) без дополнительного приёма добавок, препаратов или обогащённых продуктов. Такие показатели **не сопровождаются гиперкальциемией**¹⁴, которую

считают одним из главных осложнений избытка кальциферола в организме. Эти данные обосновывают необходимость персонализированного подхода при дотации витамина, однако в данной области необходимы дальнейшие исследования.

Универсальный ключ

Несмотря на доступность информации о роли витамина D и рисках, сопровождающих его дефицит, текущую ситуацию можно охарактеризовать как **выраженную нехватку** у пациентов всех возрастных категорий. Многоцентровые исследования как в России, так и за рубежом демонстрируют широкое распространение D-недостаточности^{15–17}, влияющей на здоровье новорождённых, детей раннего возраста и школьников, оставляющей след на всю дальнейшую жизнь¹⁸.

Стойкость последствий связана **не только** с нарушением фосфорно-кальциевого обмена — накоплено немало данных о **внекостных эффектах** активной формы витамина D, близкой по своему действию к **гормонам**¹⁹. Разнонаправленность влияний этого вещества лучше всего иллюстрирует тот факт, что **практически все** ядроксодержащие клетки экспрессируют рецептор к нему — молекулу определяют в самых разных тканях. При этом «солнечный гормон» действует на уровне генома, регулируя дифференцировку клеток, ангиогенез и апоптоз в большинстве органов^{20–22}. В организме человека больше 10 органов синтезируют 1 α -гидроксилазу — фермент, ответственный за преобразование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D²³ (т.е. остро нуждаются в биологически активной форме витамина D).

Накоплено множество экспериментальных, эпидемиологических и клинических данных, свидетельствующих о **росте частоты** онкологических, инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний и даже психических расстройств **при дефиците** кальциферола^{24–26}. В то же время пока не удалось провести рандомизированных контролируемых испытаний, позволяющих говорить о какой-либо «оптимальной сывороточной концентрации», гарантированно улучшающей прогноз,

[Современные рекомендации по дозировке витамина D ориентированы на «снабжение» минерального обмена. Трудно судить, достаточны ли они для обеспечения внекостных благоприятных эффектов.]



© Chen Lei / Zuma/TPSS / TRIC

либо о возможностях менеджмента рисков путём дотации микроэлемента^{27,28}. Современные нормативы рассчитаны в первую очередь на «снабжение» **минерального обмена**, и трудно судить, достаточны ли рекомендуемые дозы для обеспечения внекостных благоприятных эффектов или нет.

Основное значение витамина D для **растущего организма** — влияние на обмен кальция и фосфора. Регуляция сывороточного уровня этих двух важнейших элементов происходит благодаря взаимодействию **паратиреоидного гормона** (ПТГ) и **кальцитриола**. При дефиците последнего уровень ПТГ растёт, что, с одной стороны, вызывает мобилизацию Ca^{2+} из костей, с другой — увеличивает его реабсорбцию в почках для поддержания нормального уровня в сыворотке.

Хроническая недостаточность кальциферола во время активного роста скелета в **первый год** жизни вызывает появление типичных клинических симптомов — деформации грудной клетки, искривления конечностей, позднего закрытия родничков²⁹. В **школьном и подростковом** возрасте D-дефицит вызывает снижение плотности костной ткани; известны другие последствия выраженной нехватки данного соединения в организме:

- гипокальциемические судороги и тетания;
- угрожающая жизни гипокальциемическая кардиомиопатия;
- оссалгии и миалгии, слабость;
- деформации конечностей и таза;
- задержка роста;
- зубочелюстные аномалии.

Клинические последствия **умеренной нехватки** витамина D менее очевидны. Тем не менее длительно сохраняющийся от-

носительный дефицит также ассоциирован со снижением минеральной плотности костной ткани³⁰. Концентрация кальциферола в сыворотке крови — лучший индикатор для контроля D-статуса. Этот показатель отражает суммарное содержание кальциферола, поступившего **из всех источников**: с пищей, из лекарственных препаратов и синтезированного в коже под воздействием ультрафиолета. Именно в **25(OH)D** быстро переходят предшественники, у этой молекулы **большой срок полувыведения** (до 2–3 нед). Измерение уровней **25(OH)D₂** и **25(OH)D₃** также используют при мониторинге лечения D-недостаточности^{31,32}.

Метаболический лабиринт

Нехватка элемента в организме возможна при **низком потреблении** этого вещества с пищей и **слабой выработке в коже** под действием солнечных лучей; о его недостатке свидетельствует уменьшение концентрации **25(OH)D** в крови до 21–29 нг/мл*. Медицинское сообщество констатирует эпидемию дефицита этого микроэлемента — состояния, когда его уровень падает ниже 20 нг/мл³³. Наиболее дискуссионный вопрос звучит так: **какие дозировки** оптимальны для лечения, а главное — для профилактики низких сывороточных уровней витамина D в неонатологической и педиатрической практике?

* Активность витамина D измеряют в международных единицах — МЕ. 1 МЕ соответствует 0,025 мкг эрго- или холекальциферола, а 1 мкг содержит 40 МЕ. При измерении в сыворотке крови уровень 25(OH)D указывают в нг/мл или нмоль/л: 1 нг/мл эквивалентен 2,496 нмоль/л.



Согласно рентгенографическим данным, признаки **остеомаляции** появляются при содержании кальцидиола в сыворотке ниже 16–18 нг/мл (40–45 нмоль/л). При его концентрации ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) начинает расти активность щелочной фосфатазы, указывающая на усиление **костно-резорбтивных процессов**.

Синтез активной формы витамина D происходит непосредственно в тканях, при этом она подвержена быстрой деградации, поэтому её концентрация в крови **не отражает** реального содержания элемента в организме. Более того, уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обычно нормальный или даже повышенный в результате активизации (при низкой концентрации кальцидиола) выработки ПТГ, который стимулирует образование кальцитриола в почках³⁴. Показатели $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ определяют только для диагностики врождённых и приобретённых нарушений метаболизма $25(\text{OH})\text{D}$ и фосфора, включая хронические болезни почек, онкогенную остеомаляцию, D-резистентный рахит, хронические гранулёматозные заболевания³⁵.

Как в России, так и за рубежом здоровым детям рутинное определение $25(\text{OH})\text{D}$ **не рекомендовано**, а исследование его сывороточного содержания, согласно Глобальному консенсусу*, целесообразно у **детей из групп риска**^{1,33}. Низкую концентрацию витамина D сопровождают обычные уровни кальция и фосфора в крови, повышение содержания ПТГ (его значения могут быть **близки к верхней границе** нормы), рост активности общей щелочной фосфатазы и низкая суточная скорость выведения Ca^{2+} с мочой. При тяжёлом и длительном дефиците кальциферола возможно развитие **гипокальциемии** и/или **гипофосфатемии**.

* Глобальные консенсусные рекомендации по профилактике и лечению нутритивного рахита (Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets) были приняты в 2016 году при участии 10 национальных и международных сообществ и экспертов со всех континентов. В этом документе объединены современные рекомендации Американской академии педиатрии, Европейского общества детских эндокринологов, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов и др. по предотвращению дефицита витамина D и кальция при беременности и в неонатологической практике.

В поисках согласия

Казалось бы, логика очевидна, **есть дефицит — нужна дозация** извне, тем более что промышленное производство витамина D давно освоено, а способы его добавления в продукты (молоко, хлеб или детские смеси) не представляют сложностей. Однако по вопросу дополнительного назначения препаратов кальциферола у экспертов **есть разногласия**.

Первый спорный пункт — какое содержание 25(OH)D в крови нужно считать **нормальным**? Второй — каковы **гозировки** препарата, необходимые для насыщения организма? Появление разных мнений вполне объяснимо: даже среди пациентов с крайне низкими показателями 25(OH)D (в диапазоне 5–10 нг/мл) вторичный гиперпаратиреоз наблюдают **не у всех**³⁶. В то же время с начала XXI века частота встречаемости значений 25(OH)D выше 50 нг/л серьёзно возросла, однако статистической связи с токсическими эффектами **не прослеживается**³⁷. Наконец, функционирование всей системы «витамин D — ПТГ — Ca²⁺» очень сильно зависит от количества поступающего в организм **кальция**, а не только от концентрации 25(OH)D.

Результаты определения статуса витамина D у взрослых с учётом уровня ПТГ, кальция и плотности костей позволили специалистам международных обществ эндокринологии (Endocrine society) и остеопороза (International osteoporosis foundation) установить порог недостаточности для **лиц старше 18 лет** на уровне 25(OH)D 21–29 нг/мл (52–72 нмоль/л), а дефицита — при концентрации 25(OH)D ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л)^{35,38}. Данные, предложенные российской национальной программой* для обозначения низких концентраций **у детей**, близки к показателям, предложенным в мире для взрослых.

Параметры для **педиатрической практики**, регламентированные Глобальным консенсусом 2016 года, отличаются от российских¹. Недостаток витамина D в международном документе определён диапазоном 25(OH)D 12–20 нг/мл, а дефицит — цифрами ниже 12 нг/мл. При этом верхняя граница нормы установлена в 100 нг/мл, тогда как в отечественных рекомендациях — только

Таблица 1. Критерии недостаточности витамина D

Статус витамина D	Глобальные консенсусные рекомендации ¹ (2016)	Национальная программа РФ (2018)	Endocrine society (2011) / International osteoporosis foundation (2010)
	Дети	Дети	Взрослые
Норма	20–100 нг/мл (50–250 нмоль/л)	30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л)	>30 нг/мл (>75 нмоль/л)
Недостаточность	12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л)	21–29 нг/мл (52–72 нмоль/л)	21–29 нг/мл (52–72 нмоль/л)
Дефицит	<12 нг/мл (<30 нмоль/л)	<20 нг/мл (<50 нмоль/л)	≤20 нг/мл (≤50 нмоль/л)

50 нг/мл. В имеющихся исследованиях для возраста младше 18 лет не получено достаточных доказательств того, что для оптимизации поглощения кальция или обеспечения адекватной плотности костной ткани необходимы уровни выше 20 нг/мл (50 нмоль/л)^{39,40}. Сведения о критериях низких уровней кальцидиола, основанные на подходах разных медицинских ассоциаций, суммированы в табл. 1.

[В группах высокого риска даже 600 МЕ/сут витамина D может быть недостаточно. Если не удастся достичь целевого уровня на основе общих рекомендаций, количество подбирают индивидуально.]

В международных рекомендациях **ежедневная профилактическая доза** витамина D у детей довольно долго составляла 200 МЕ для обеспечения концентрации 25(OH)D выше 11 нг/мл (27,5 нмоль/л). Однако этот целевой показатель **признан недостаточным** для предотвращения всех случаев рахита, поскольку в исследованиях было показано, что риск существенно падает только при уровнях 25(OH)D выше 15 нг/мл (37,5 нмоль/л)^{35,41}.

С 2016 года, согласно консенсусу¹, все дети исключительно на естественном вскармливании после рождения должны получать **400 МЕ** витамина D ежедневно. Эта норма основана на низком содержании кальциферола в женском молоке, непредсказуемости его синтеза под действием солнечного света, а также с учётом высокой частоты рахита у младенцев на эксклюзивном грудном вскармливании.

Назначение препарата показано **го отлучения от груди**, когда ребёнок будет выпивать не менее 1 л фортифицированной смеси или обогащённого молока, рекомендованного для питания детей старше 12 мес, получая из этих источников положенные 400 МЕ.

Новорождённым, находящимся на **искусственном вскармливании**, профилактика дефицита витамина D также **необходима**. При этом нужно исходить из

того, что адаптированные смеси содержат от 40 до 100 МЕ на 100 ккал, обеспечивая по меньшей мере 400 МЕ на литр. Таким образом, в 1 л дети получают достаточное количество кальциферола за сутки. Если объём обогащённого питания составляет **менее 1 л** в день или ребёнок получает смешанный рацион, необходим дополнительный приём препаратов^{1,42}.

В вопросе усреднённых потребностей и дозировок витамина D между экспертами уже **формируется взаимопо-**

* Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции»³⁶. Подготовлена на основе нескольких крупных общероссийских исследований междисциплинарной группой экспертов, представляющих ведущие клинические и научно-исследовательские центры страны. Принята в 2018 году под эгидой Союза педиатров России.

нимание, в то же время Европейская академия педиатрии рекомендует учитывать **сезонные колебания** солнечного освещения при рассмотрении **локальных протоколов** профилактики дефицита микроэлемента. Каждая страна должна учитывать местные факторы, рекомендуя **постоянную** (север Европы, Великобритания, Нидерланды) или **только «зимнюю»** (Франция, Австрия, Германия) дотацию препаратов или фортификацию продуктов питания (распространена в северных странах)⁴³.

Есть данные, что в группах **высокого риска** даже доза 600 МЕ/сут может быть **недостаточной**. Например, многоцентровые исследования в Средиземноморье и на Ближнем Востоке показывают, что для достижения целевого уровня 25(ОН)D 30 нг/мл (75 нмоль/л) и поддержания его в течение года иногда нужно до 2000 МЕ/сут витамина D; ещё более высокая потребность характерна для жителей **северных регионов**⁴⁴. У детей, страдающих ожирением и получающих противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, антитривиральную терапию, может потребоваться **до 6000 МЕ/сут**. Таким образом, в случаях, когда не удаётся достичь необходимых значений на основе общих рекомендаций, количество подбирают **индивидуально** на основании сывороточной концентрации 25(ОН)D⁴⁵.

Не везде применяют профилактические дозы, рекомендованные Глобальным консенсусом, — часто их определяют **национальные стандарты**, принятые в конкретной стране. На-

пример, в Польше используют 400 МЕ/сут витамина D у детей до 6 мес и 400–600 МЕ/сут от 6 до 12 мес в зависимости от вида вскармливания⁴⁶. В Канаде в возрасте до 1 года назначают 400 МЕ/сут, старше — 600 МЕ/сут⁴⁷.

Профилактическая дозировка витамина D для младенцев от 1 до 12 мес в соответствии с Глобальным консенсусом¹ составляет **400 МЕ/сут**. После годовалого возраста, как указано в этом документе, все дети и взрослые должны удовлетворять свои пищевые потребности в микроэлементах с помощью диеты и/или добавок, получая не менее 600 МЕ/сут. К сожалению, получение вещества **из пищи** (жирная рыба, яйца и продукты с добавками кальциферола) может быть **столь же непостоянным**, как воздействие солнечного света¹.

До настоящего времени документом, официально регламентирующим назначение препаратов витамина D в Российской Федерации, остаются методические рекомендации Минздрава России по рахиту, изданные в 1990⁴⁸ и 2008 годах, в которых указаны нормы поступления питательных веществ⁴⁹. Эти руководства указывают на ежедневную потребность 400 МЕ кальциферола у доношенных детей **без учёта возраста**. Определённые рекомендациями Минздрава России профилактические дозы составляют 400 МЕ/сут для здоровых детей, 400–1000 МЕ/сут при I и 1000 МЕ/сут при II степени недоношенности. Причём дополнительно оговорено, что назначение начинают **с 10–14-го дня жизни** и прекращают на летний период.

Таблица 2. Рекомендации по суточной потребности и дотации витамина D новорождённым и недоношенным детям, получающим оптимальное энтеральное вскармливание

Группы детей	Начало дотации	Профилактическая доза	Лечебная доза	Суточная потребность
Доношенные новорождённые	В течение нескольких дней после рождения	500 МЕ в виде официальных препаратов, содержащих в 1 дозе (1 капле) около 500 МЕ витамина D	1000 МЕ (при врождённом рахите — возможно выше)	400 МЕ
Недоношенные с массой тела 1800 г или гестационным возрастом > 31 нед	В течение нескольких дней после рождения с учётом толерантности к энтеральному питанию	500 МЕ в виде официальных препаратов, содержащих в 1 дозе (1 капле) около 500 МЕ витамина D	1000 МЕ (при врождённом рахите — возможно выше)	400–1000 МЕ до 40 нед постконцептуального возраста
Недоношенные с массой тела ≤ 800 г или гестационным возрастом ≤ 31 нед	Усвоение 100–150 мл/кг в сутки энтерального питания			
Новорождённые и младенцы с синдромом холестаза	Диагностирован синдром холестаза	—	800–5000 МЕ	Зависит от выраженности холестаза

Таблица 3. Рекомендации по дозам холекальциферола для профилактики гиповитаминоза D*

Возраст	Профилактическая доза, МЕ/сут	Профилактическая доза для Европейского Севера России, МЕ/сут
1–6 мес	1000	1000
От 6 до 12 мес	1000	1500
От 1 до 3 лет	1500	1500
От 3 до 18 лет	1000	1500

* Не нужен пересчёт дозы для детей на смешанном или искусственном вскармливании. В июле–августе дозировку снижают вдвое.

В созданном недавно под эгидой Союза педиатров России документе по коррекции низких уровней витамина D количество дотируемого микроэлемента **пересмотрено**, а подход более дифференцирован, чем в документах Минздрава России, что показано в табл. 2 и 3. В связи со сложностью расчёта дозировки 400 МЕ при использовании отечественных официальных препаратов, содержащих в 1 дозе (1 капле) около 500 ЕД, в национальных рекомендациях указана доза 500 ЕД в сутки³³.

Обновлённые отечественные рекомендации основаны на результатах **маштабных исследований**, выполненных в течение нескольких лет на территории нашей страны^{50,51} и посвящённых изучению недостаточности витамина D у современных детей. В числе выводов — уровень D-дефицита в разных регионах России доходит **до 62%** педиатрической популяции; у пациентов в возрасте до 3 лет концентрация 25(OH)D в диапазоне 100–150 нг/мл на фоне лечения холекальциферолом **не была** ассоциирована с гиперкальциемией. При этом терапевтические дозировки, предложенные программой, в зависимости от тяжести рахита и содержания кальцидиола в крови могли доходить до 4000 МЕ/сут.



Фундаментальная наука находит всё больше точек приложения витамина D в организме. В то же время **практическая медицина** пока не может решить две задачи: преодолеть **глобальный дефицит** этого элемента у населения и прийти к **консенсусу** в отношении необходимой и достаточной дозировки для профилактики рахита. Во многом сложность определения уровня дотации связана с неоптимальностью организации рутинного скрининга и **различиями в потребностях**, зависящих от региона проживания и характера питания конкретного человека. Важно не забывать **информировать родителей** о традиционных мероприятиях, существенно улучшающих статус микроэлемента у детей, в первую очередь о достаточном **пребывании на свежем воздухе** и рациональной организации физической активности. **SP**

Библиографию см. на с. 80–86.

А выбрать что?

Образование 25(OH)D происходит из двух химически различных форм витамина D. Одна, холекальциферол (D₃), содержит 27, а вторая, эргокальциферол (D₂), — 28 атомов углерода, отличаясь от первой присутствием дополнительной метильной группы и двойной связи в положении 22–23.

Природный D₃ попадает в организм с **животной пищей** (рыба, яичные желтки), а D₂ — из грибов и дрожжевых продуктов, которые могут стать источником для вегетарианцев, хотя фитаты и клетчатка растений **снижают биодоступность** витамина. При любом типе питания **необогатённый** рацион современного человека **не содержит** достаточного количества витамина D, даже если суммировать все формы.

Хотя некоторые исследователи продолжают попытки сравнить пользу D₂ и D₃ в виде препаратов или фортифицированных продуктов^{52,53} (и даже периодически сообщают о превосходстве холекальциферола), в целом специалисты полагают, что обе формы **одинаково эффективны** и взаимозаменяемы для поддержания уровня 25(OH)D. Очевидно, у них разная фармакокинетика: например, D₂ имеет низкое сродство к связывающему его белку, что объясняет его **быстрый клиренс**, а витамин D₃ характеризует длительный период полувыведения, и это в 2–3 раза **увеличивает время** его циркуляции⁴³. Однако, согласно международным рекомендациям, для профилактики недостаточности **можно использовать оба** соединения¹. В промышленности D₃ химически синтезируют из ланолина, а D₂ получают из дрожжей, дополнительно облучая их ультрафиолетом.

Если обратиться к опыту самого крупного в мире национального фармрынка — в США, то там Агентство по контролю продуктов и медикаментов (Food and drug administration, FDA) зарегистрировало монопрепараты, **содержащие только D₂***. Правда, это не мешает другим развитым странам (Японии, Германии, Великобритании и др.) с успехом использовать лекарства и обогащение пищи на основе D₃.

Ещё один выбор, предстоящий врачу, назначающему витамин D в России, — что предпочесть, **водо- или жирорастворимую** форму? В стране наиболее популярны препараты на водной основе, при этом оба предшественника кальцидиола, и D₂, и D₃, растворимы **исключительно в липидах** — чтобы сделать их гидрофильными, к составу добавляют такие вещества, как макроглицерилрицинолеат, натрия гидрофосфата додекагидрат и бензиловый спирт. Делают это для того, чтобы придать молекулам микроэлемента **форму мицелл**. С одной стороны, это напоминает процесс, который происходит в тонкой кишке под действием **жёлчных кислот** (преимущественно так жиры попадают в кровь из просвета кишечника). С другой — при отсутствии выраженных нарушений пищеварения (например, муковисцидоз, тяжёлые формы мальабсорбции, гепатобилиарные расстройства или незрелость ЖКТ на фоне недоношенности) **масляные составы** хорошо усваиваются, а поступление в организм младенца дополнительных детергентов и эмульгаторов вряд ли необходимо.

Витамин D, выпускаемый в водорастворимой **мицеллярной форме**, распространён не только в России, но и в Польше, а также в странах постсоветского пространства. За исключением русскоязычных и одного индийского исследования⁵⁴, публикаций, посвящённых его применению, обнаружить **не удалось**. В то же время в программе «Подничок»^{50,51} для коррекции D-дефицита использовали именно водорастворимый препарат.

* В США существует один препарат холекальциферола для внутривенного введения и единственный пероральный, состоящий из комбинации D₃ и натрия алендроната [корректора костного метаболизма], в то время как монолекарств D₂ зарегистрировано 25 форм — три внутривенные, восемь инъекционных и 14 в виде капсул для приёма внутрь.

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ЖКТ СПАСАЕТ ОТ РАКА?

МИКРОБИОТА ЖКТ, ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА^{1,2}



Микрофлора ЖКТ напрямую влияет на Т-регуляторные лимфоциты, угнетая или чрезмерно стимулируя их.



ВЫВОД: Грубые нарушения микробного пейзажа ЖКТ мешают Т-регуляторным лимфоцитам **контролировать армию иммунных клеток**, что повышает риск инфекционных и опухолевых заболеваний^{1,2}. Восстанавливаем микрофлору — защищаем от рака и повышаем иммунитет против инфекций!

1. Pandiyan P., Bhaskaran N., Zou M. et al. Microbiome Dependent Regulation of T(regs) and Th17 Cells in Mucosa // Front Immunol. 2019. Vol. 10. P. 426. [PMID: 30906299]

2. Kochin V., Nishikawa H. et al. Meddling with meddlers: curbing regulatory T cells and augmenting antitumor immunity // Nagoya J. Med. Sci. 2019. Vol. 81. № 1. P. 1—18. [PMID: 30962651]