

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический
протокол диагностики
и лечения: Артериальная
гипертензия у детей
и подростков**

**Детский аутизм
и системные
нарушения речи:
особенности и принципы
дифференциальной
диагностики**

**Эффективность
профилактики
респираторных заболеваний
у спортсменов–подростков**

**Современные подходы
к антибактериальной
терапии в педиатрической
практике**

**Ребенок, астма,
врач и школа**



№4 (99), 2018

Педиатрия



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ®Н

Торговое название БЕРОДУАЛ®Н

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

Состав Одна доза препарата содержит активные вещества: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг, вспомогательные вещества: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

Описание Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендированных частиц.

Показания к применению профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы Дозу следует подбирать индивидуально. Рекомендуется применение следующих доз.

Взрослые и дети старше 6 лет

При острых приступах бронхиальной астмы:

В большинстве случаев для быстрого купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. В более тяжелых случаях, при отсутствии видимого облегчения дыхания в течение 5 минут, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, могут потребоваться дополнительные дозы.

В подобных случаях следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Прерывистая и длительная терапия (при астме БЕРОДУАЛ Н следует использовать только при необходимости):

По 1–2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).

Дозированные аэрозоли БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Для успешного лечения пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля (см. инструкцию по использованию).

Побочные действия Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ Н.

Побочные действия определялись со следующей частотой: Часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ – $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ – $< 1/1,000$)

Часто: кашель

Нечасто: нервозность; головная боль, тремор, головокружение; тахикардия, учащенное сердцебиение; фарингит, дисфония; рвота, тошнота, сухость в ротовой полости; повышение систолического артериального давления

Редко: анафилактические реакции, гиперчувствительность; гипокалиемия; тревожное возбуждение, психические расстройства; глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света); аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда; бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в носу, стоматит, глосит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта; крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз; мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочеиспускания, понижение диастолического артериального давления.

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тахикардия; детский возраст до 6 лет; I триместр беременности

Лекарственные взаимодействия Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение.

Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теofilлин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теofilлина) может приводить к усилению побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета₂-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови.

С осторожностью назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета₂-адренорецепторов, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренорецепторов.

Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усиливать неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания **Повышенная чувствительность** После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилаксии.

Парадоксальный бронхоспазм Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛА может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛА следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением.

Офтальмологические осложнения БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме.

Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мириаза, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами бета₂-адренорецепторов).

Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!

Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов следует начать лечение миотическими каплями и немедленно проконсультироваться с врачом.

Системное воздействие БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контро-

лируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические поражения сердца и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитомы или сопутствующая обструкция мочевыводящих путей (например, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря).

Влияние на сердечно-сосудистую деятельность Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ Н, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях развития ишемии миокарда, связанной с приемом бета-агонистов. Пациенты с основными тяжелыми заболеваниями сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения.

Гипокалиемия Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета₂-адренорецепторов.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта.

Одышка В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

Продолжительное использование пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ Н только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования; добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета₂-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в частности БЕРОДУАЛА Н, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

Предупреждение в отношении допинга Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немедицинским показаниям, например, для повышения спортивных достижений (допинг).

Фертильность, беременность и период лактации

Беременность Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре.

Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ Н на сократительную деятельность матки.

Период лактации Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия бромида такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудное ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат БЕРОДУАЛ Н кормящим женщинам.

Фертильность Клинические данные о влиянии на фертильность при комбинированном применении ипратропия бромида и фенотерола гидробромиды, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромиды и ипратропия бромида по отдельности.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Тем не менее, необходимо информировать пациентов о таких возможных побочных реакциях, как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛА Н. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка **Симптомы:** симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола.

Возможно появление симптомов при передозировке, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертонии или артериальной гипотонии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов.

Метаболические кислоты и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано.

Возможные симптомы передозировки ипратропия бромида (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия.

Лечение: лечение препаратом БЕРОДУАЛ Н следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии.

В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета₂-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

Форма выпуска и упаковка По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой.

По 1 баллону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Производитель Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Ингельхайм, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Гемелшфт м.б.Х» в Республике Казахстан

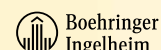
Юридический и почтовый адрес:

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 (727) 250-00-77, факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БЕРОДУАЛ®Н, УТВЕРЖДЕННУЮ ПРИКАЗОМ МЗСР РК № N002113 от 23.05.2016 г.



Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 4 (99), 2018
Педиатрия

Уважаемые коллеги!

Педиатрический номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» – научно-практическое издание для широкого круга врачей-педиатров. На страницах журнала освещаются приоритетные направления охраны здоровья детей и социальной педиатрии, вопросы патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики различных форм патологии у детей, оригинальные исследования, клинические и клинко-экспериментальные работы по актуальным проблемам педиатрии, биоэтики, методам преподавания и истории отечественной педиатрии, обсуждаются итоги международных научных конференций и симпозиумов, юбилейные даты.



В этом номере мы размещаем клинический протокол диагностики и лечения артериальной гипертензии у подростков.

Сейчас очень много внимания уделяется аутизму, поэтому Клуб педиатра мы посвятили детскому аутизму и нарушениям речи.

В журнале публикуются статьи лучших авторов, пользующихся заслуженным авторитетом у педиатров, – ведущие детские врачи. Освещаются самые актуальные проблемы первичного туберкулезного, бронхиальной обструкции, современные принципы антибактериальной терапии у детей.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Учредитель:

ТОО «Masters Trade»

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:

к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тоhtarова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,

Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,

Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050016 Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б

БЦ «Сэт», офис 31А

Тел: +7 (727) 327-72-45

E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии

«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Журнал выпускается при поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у детей и подростков	6
--	---

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков. <i>В.В. Маринич, Ю.Л. Мизерницкий</i>	20
Применение Споридекса при респираторной инфекции у детей. <i>М.З. Ажахметова, А.Е. Бекенова, С.С. Ахметгалиева, К.Н. Тажиева, З.Н. Кулбекова, Б.Ж. Оналбаева, В.Р. Шим</i>	26

ОБЗОРЫ

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. <i>И.В. Леонтьева</i>	30
Современные подходы к антибактериальной терапии в педиатрической практике. <i>Л.М. Беляева, Е.А. Колупаева</i>	42
Ребенок, астма, врач и школа. <i>В.М. Делягин, Н.С. Аксенова, И.В. Ключникова</i>	46
Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? <i>Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова</i>	50

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ДЕТСКИЙ АУТИЗМ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Детский аутизм и системные нарушения речи: особенности и принципы дифференциальной диагностики. <i>С.Ю. Бенилова</i>	58
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Подходы к бронхолитической терапии бронхиальной обструкции у детей. <i>Н.А. Генге, Н.Г. Колосова</i>	66
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка при позднем выявлении. <i>И.Ю. Петракова, М.Ф. Губкина, Ю.С. Березовский, М.А. Багиров, Н.В. Юхименко</i>	72
---	----

НОВОСТИ	78
----------------------	----

Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления
Конгресса:
**терапия,
пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**

Конгресс-оператор:



2018

**21 ноября
г. Павлодар**

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

**28 ноября
г. Актобе**

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

**30 ноября
г. Шымкент**

Областной театр оперы и балета,
ул. Аскарова, 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у детей и подростков

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 10 ноября 2017 года Протокол №32

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10

Код	Название
I.10	Эссенциальная (первичная) гипертензия
I.12	Гипертензивная (гипертоническая болезнь) с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью
I.13	Гипертензивная (гипертоническая болезнь) с преимущественным поражением сердца и почек
I.15	Вторичная артериальная гипертензия
I 15.0	Реноваскулярная гипертензия
I 15.1	Гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек
I 15.2	Гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям
I 15.8	Другая вторичная гипертензия
I 15.9	Вторичная гипертензия неуточненная

1.2 Дата разработки/ пересмотра протокола:
2013 года (пересмотрен в 2017 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМВП – инфекция мочевыводительных путей
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МНН – международное непатентованное название
МРТ – магнитно-резонансная томография
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ТТГ – тиреотропный гормон
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тетраидтиронин
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография

1.4 Пользователи протокола: врачи детские кардиологи, педиатры, детские анестезиологи-реаниматологи, врач скорой помощи, врачи общей практики, средний медицинский персонал.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

Классы рекомендаций:

Класс I	польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны
Класс II	противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы и эффективности лечения
Класс IIa	имеющиеся данные свидетельствуют о пользе и эффективности лечебного воздействия
Класс IIb	польза и эффективность менее убедительны
Класс III	имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение не полезно и неэффективно, и в некоторых случаях может быть вредным

1.7 Определение:

Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений \geq значения 95-го перцентилья кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста у детей до 16 лет.

NB! В 16 лет и старше артериальная гипертензия определяется при повышении систолического АД

≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст. [1].

Артериальное давление должно ежегодно измеряться у детей и подростков ≥ 3 лет. (С)

1.8 Классификация АГ:

Классификация АГ у детей и подростков в зависимости от степени повышения артериального давления представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Классификация артериальной гипертензии у детей и подростков в зависимости от степени повышения [1]

Категории	0–15 лет САД и/или ДАД (перцентиль)	16 лет и старше знач САД и/или ДАД (мм рт.ст.)
Нормальное АД	<90	130/85
Высокое нормальное АД	>90 до 95	130–139/85–89
Гипертензия	>95	$\geq 140/90$
Гипертензия I стадия	95 до 99 перцентилей + 5 мм рт.ст.	140–150/90–99
Гипертензия II стадия	99 перцентиль + 5 мм рт.ст.	160–179/100–109
Изолированная систолическая гипертензия (ISH)	САД ≥ 5 и ДАД<90 перцентилей	$\geq 140/90$

В зависимости от этиологии АГ может быть **первичной (эссенциальной)** или **вторичной (симптоматической)**.

- ❖ **Первичная или эссенциальная АГ** – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неустановленными причинами.
- ❖ **Вторичная или симптоматическая АГ** – повышение АД, обусловленное известными причинами – наличием патологических процессов в различных органах и системах. Среди детей наиболее часто встречается вторичная или симптоматическая АГ.

Вторичная артериальная гипертензия:

- 1) Ассоциированная с поражением почек:
 - ❖ Ренопаренхиматозная (острый и хронический гломерулонефрит, рефлюкс-нефропатия, хронический пиелонефрит, обструктивные уропатии, дисплазия почек, поликистоз почек, опухоли почек (опухоль Вильмса), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), гемолитико-уремический синдром, состояние после трансплантации почки, повреждение почек нефротоксическими препаратами, радиацией, травма почек);
 - ❖ Реноваскулярная (Фибромышечная дисплазия, гипоплазия и стеноз почечных артерий, тромбоз почечных артерий и/или вен, аневризма почечных артерий, артериовенозные свищи, экстравазальное сдавление почечных сосудов);
- 2) Ассоциированная с поражением сердечно-сосудистой системы: коарктация аорты;

3) Ассоциированная с поражением эндокринной системы (синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитомы, альдостеронизм первичный (болезнь Кона), гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, врожденная гиперплазия надпочечников, акромегалия);

4) медикаментозная АГ:

- ❖ симпатомиметики;
- ❖ амфетамины;
- ❖ стероиды;
- ❖ отравления тяжелыми металлами;
- ❖ гипервитаминоз D;
- ❖ кетамин;
- ❖ иатрогенная гиперволемиа;
- ❖ оральные контрацептивы.

Частота различных форм артериальной гипертензии в зависимости от возраста представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Причины артериальной гипертензии у детей в зависимости от возраста

Возраст	Этиология АГ
1–6 лет	Почечные паренхиматозные заболевания, реноваскулярная патология, эндокринная патология, эссенциальная гипертензия.
6–12 лет	Почечные паренхиматозные заболевания, эссенциальная гипертензия, реноваскулярная патология, эндокринные причины, коарктация аорты, ятрогенная патология.
12–18 лет	Эссенциальная гипертензия, реноваскулярная патология, почечные паренхиматозные заболевания, эндокринная патология, коарктация аорты.

Дополнительно, согласно последним рекомендациям европейского общества кардиологов выделяется 2 формы артериальной гипертензии:

- ❖ **Феномен «гипертонии на белый халат»** – повышение АД на приеме у врача при нормальных значениях по данным амбулаторного (СМАД) и домашнего мониторинга АД. Распространенность в популяции детей и подростков составляет по разным источникам от 1 до 44%.
- ❖ **Скрытая артериальная гипертензия** – характеризуется нормальным уровнем АД на приеме у врача, тогда как при домашнем мониторинге и по данным СМАД фиксируется повышение артериального давления. Распространенность составляет 10%, скрытая АГ ассоциирована с дальнейшим прогрессированием в молодости.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Важность диагностики артериальной гипертензии у детей и подростков.

Повышенное АД в детском возрасте увеличивает риск развития у взрослых гипертензии и метаболического синдрома. Подростки с повышенным АД прогрессируют до стойкой артериальной гипертензии со скоростью 7% в год, а повышенный ИМТ прогнозирует устойчивые повышения АД. Кроме того, молодые пациенты с гипертензией испытывают ускоренное старение сосудов. Как аутопсия, так и прижизненные исследования продемонстрировали повреждения левого желудочка, связанные с высоким артериальным давлением в молодости. Эти промежуточные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, повышенная масса левого желудочка, высокий индекс массы тела, повышенная скорость пульсовой волны прогнозируют изменения со стороны левого желудочка у взрослых, что делает необходимым раннее диагностирование и лечение гипертензии [2, 3, 4].

Распространенность вредных привычек среди молодежи, воздействие табака, ожирение, гиподинамия и нарушения диеты, все это говорит о том, что сердечно-сосудистые заболевания у взрослых берут свое начало в детстве [5].

Измерение АД при обычных посещениях врача у детей позволяет рано выявить первичную артериальную гипертензию, а также способствует раннему обнаружению асимптоматической гипертензии. Раннее выявление гипертензии важно, учитывая большую относительную распространенность вторичных причин гипертензий у детей, по сравнению со взрослыми.

Диагностические критерии:

Алгоритм диагностики АГ у детей представлен на Рисунке 1.

Жалобы и анамнез:

- ❖ Семейный анамнез:
 - гипертензия у близких родственников;
 - сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания;
 - сахарный диабет;
 - дислипидемии;
 - ожирение;
 - наследственные заболевания почек (поликистоз почек);
 - наследственные эндокринные заболевания (феохромоцитома, альдостеронизм, множественные эндокринные неоплазии типа II, болезнь фон Гиппеля-Линдау (цереброретинальный ангиоматоз));
 - синдромы, связанные с гипертензией (неофиброматоз).
- ❖ Клинический анамнез:
- ❖ Перинатальный анамнез
 - вес при рождении, срок гестации, маловодие, гипоксия, катетеризация пупочной артерии.
- ❖ Предшествующий анамнез:
 - гипертензия;
 - инфекции мочевыделительной системы, заболе-



Рисунок 1. Блок-схема для диагностики гипертензии, основанный на процентильном распределении по возрасту, полу и росту

- вания почек и мочевыводящих путей;
- сердечные, эндокринные (включая диабет) или неврологические заболевания;
- задержка роста.
- ❖ Симптомы, свидетельствующие о вторичной (симптоматической) гипертензии:
 - дизурия, жажда/полиурия, никтурия, гематурия;
 - отеки, потеря веса, задержка полового созревания;
 - сердцебиение, потливость, лихорадка, бледность, покраснение;
 - холодные конечности, перемежающаяся хромота;
 - маскулинизация, первичная аменорея и мужской псевдогермафродитизм.
- ❖ Симптомы, говорящие о повреждении органов-мишеней:
 - головная боль, носовое кровотечение, головкружение, нарушение зрения;
 - лицевой паралич, судороги, инсульты;
 - диспноэ.
- ❖ Анамнез сна
 - храп, апноэ, сонливость в дневное время.
- ❖ Факторы риска:
 - физические упражнения;
 - диетические предпочтения;

- курение, алкоголь;
- ожирение и динамика роста;
- вес при рождении, срок гестации.
- ❖ Прием медикаментов:
 - антигипертензивные препараты;
 - стероиды, циклоспорины, такролимус или другие;
 - трициклические антидепрессанты, атипичские антипсихотики;
 - противоотечные препараты (диуретики);
 - оральные контрацептивы, нелегальные препараты;
 - беременность.

Физикальное обследование:

Детям с установленной АГ необходимо рутинное определение веса, роста, классификация их по процентилям с дальнейшим определением процентильного коридора АД. У детей с артериальной гипертензией физикальные данные остаются нормальными, за исключением уровня АД и признаков ожирения. Однако при проведении физикального обследования необходимо обращать внимание на клинические симптомы, характерные для состояний, способных быть причиной АГ. Перечень характерных признаков представлен в Таблице 3.

Таблица 3. Физикальный осмотр (признаки состояний, характеризующихся вторичной АГ)

Органное и системное поражение	Причинный фактор гипертензии	Осложнения АГ
Общие	Замедление роста, бледность – хроническая болезнь почек; отеки, ожирение, признаки кушенгоида; признаки синдромов Тернера, Вильямса, Марфана, Клиппель-Треноне-Вебера-Ферштайна-Мимса, фон Хиппель-Ландау, синдрома множественной эндокринной неоплазии.	–
Кожа	Сыпь, васкулиты, СКВ, нейрофибромы, подмышечная гиперпигментация, черный акантоз (acanthosis nigricans), эластичный псевдоксантоз, врожденная гиперплазия надпочечников.	–
Глаза	Катаракта, кортикостероидная гемангиобластома, экзофтальм фон Хиппель-Ландау, гипертиреозидизм.	Гипертензивная ретинопатия
Абдоминальные поражения	Хроническая окклюзия мезентериальных сосудов (Mass), опухоль Вильямса, нейробластома, феохромоцитомы, рецессивная и доминантная поликистозная болезнь почек, обструктивная уропатия и острый почечный тромбоз, гепатоспленомегалия, рецессивная поликистозная дисплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, артериовенозная фистула почки, псевдоаневризмы, мышечные спазмы в области головы, шеи, живота, спины.	–
Поражение нервной системы		Паралич черепно-мозговых нервов (особенно III-й и VI пары), гемипарез или другие признаки инсульта
Кардиоваскулярные поражения	Шумы сердца (коарктация, стеноз аорты), шум с иррадиацией в брюшную область, шеи и спины (почечной артерии). Слабый бедренный пульс, шум в межлопаточной области (коарктация, средний аортальный синдром). Тахикардия (феохромоцитомы).	Увеличение левого желудочка. Левой желудочковой недостаточность
Половая система	Вирилизация (врожденная гиперплазия надпочечников)	–

Таблица 4. Лабораторные исследования при повышенном артериальном давлении у детей

№	Исследование	Диагностический критерий	Комментарии
Рутинные лабораторные тесты, обязательные к проведению у всех детей с АГ			
1.	Уровень креатина плазмы, мочевины, электролитов, мочевой кислоты	Возможно повышение	При почечном генезе АГ, а также при поражении органов-мишеней
2.	Уровень глюкозы плазмы	Повышение	При СД, а также при поражении органов-мишеней
3.	Липидный спектр – уровень общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов	Возможно повышение, дисбаланс между ЛПВП/ЛПНП	
4.	ОАМ	Протеинурия, лейкоцитурия Микро/макрогематурия	Патология почек первично или в качестве органа-мишени. Интерстициальный нефрит. Гломерулонефрит
5.	Бактериологическое исследование мочи	Положительный высев	Воспалительные заболевания мочевыделительной системы
6.	Количественное определение альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин), протеинурии (протеин/креатинин)	Изменение соотношения	АГ ассоциированная с патологией почек. Вторичное поражение почек в качестве органа-мишени
7.	Определение суточной экскреции ванилин-миндальной кислоты	Повышение уровня	Феохромоцитома, внемозочечниковая катехоламин-продуцирующая опухоль.
8.	Гормоны щитовидной железы: ТТГ, Т3, Т4, АТ к ТПО, АТ к ТТГ	–	Тиреотоксикоз
Дополнительные лабораторные исследования:			
1.	Активность ренина плазмы	Повышение Понижение, часто в сочетании с гипокалиемией	Реноваскулярная АГ, первичный гиперальдостеронизм
2.	Уровень катехоламинов и метанефринов в плазме и в моче (<i>при возможности проведения</i>)	Повышение	Феохромоцитома, внемозочечниковая катехоламин-продуцирующая опухоль
3.	Уровень кортизола в моче свободного	Повышение	Синдром Кушинга
4.	Кортикостероидный профиль мочи	Повышение кортикостероидов	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
5.	Кортизол плазмы, уровень АКТГ	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
6.	Суточная экскреция кортизола с мочой	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
7.	Уровень в плазме дезоксикортикостерона, кортикостерона, 18-гидроксикортикостерона, 18-деоксикортикостерона, 11-деоксикортикостерона	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
8.	Определение уровня медикаментозных препаратов, которые потенциально способны вызвать артериальную гипертензию (<i>при возможности проведения</i>)	Повышение максимально допустимой концентрации	Медикаментозная АГ

Инструментальные исследования:

- ❖ офисное измерение АД (критерии диагностики артериальной гипертензии изложены в классификации);

- ❖ амбулаторное суточное измерение артериального давления (СМАД).

Рекомендации по проведению СМАД суммированы в Таблице 5.

Таблица 5 Показания к проведению суточного мониторирования у детей и подростков, критерии диагностики АГ

В процессе диагностики АГ	
1.	Подтверждение гипертензии до начала антигипертензивной терапии, во избежание терапии «гипертензии на белый халат»
2.	Наличие поражения органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурия) при нормальных значениях офисного АД («скрытая» артериальная гипертензия)
3.	Диабет 1-го и 2-го типов
4.	Хроническая болезнь почек
5.	Пациенты после трансплантации сердца, почек и печени
6.	Тяжелое ожирение в сочетании с нарушениями дыхания во время сна или без них
7.	Гипертензивный ответ во время тредмил теста
8.	Несоответствие между уровнем офисного АД и домашних измерений
Другие клинические состояния	
1.	Автономная дисфункция
2.	Подозрение на катехоламин-секретирующую опухоль
Критерии диагностики АГ	
1.	Для детей ≤ 16 лет – значения средних САД и/или ДАД ≥ 95 перцентилю суточного АД в течение дневного, ночного, суточного периода для соответствующего пола, возраста и роста
2.	Для подростков ≥ 16 лет: САД и/или ДАД 24 часа ≥ 130 мм рт.ст./80 мм рт.ст. день ≥ 135 мм рт.ст./85 мм рт.ст. ночь ≥ 125 мм рт.ст./75 мм рт.ст.
Особенности суточного ритма артериального давления	
1.	Степень ночного снижения АД – 10–20% – диппер – нормальный суточный ритм
2.	Степень ночного снижения АД $\leq 10\%$ – нон-диппер (нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, повышенное употребление соли у соль-чувствительных пациентов, ортостатическая гипертензия, автономная дисфункция, хроническая болезнь почек, диабет)
3.	Степень ночного снижения АД $\geq 20\%$ – гипердиппер – избыточное снижение
Оценка нагрузки временем/давлением:	
1.	Индекс времени АГ 0–25% – нормальные значения Индекс времени АГ 25–50% – лабильная АГ Индекс времени АГ $\geq 50\%$ – стабильная АГ

Мониторинг АД в домашних условиях, методология и показания представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Мониторирование АД в домашних условиях

Показания	
1.	Подозрение на наличие гипертонии на «белый халат»
Методологические аспекты	
1.	Измерение АД 2 раза в день в течение минимум 3–4-х дней, оптимально 7 дней (утром и вечером)
2.	Измерение в тихой комнате после 5-минутного отдыха
3.	2 измерения с интервалом 1–2 минуты
4.	Из интерпретации исключается первый день мониторирования

Данные о дополнительных методах исследования суммированы в Таблице 7.

Таблица 7. **Дополнительные методы исследования (комментарии)**

№	Исследование	Диагностический критерий	Комментарии
1.	ЭХОКГ	Признаки гипертрофии ЛЖ Диастолическая дисфункция ЛЖ Признаки коарктации аорты	При рутинном исследовании АГ При АГ-ассоциированной с коарктацией аорты
2.	ЭКГ	Признаки гипертрофии ЛЖ	Рутинно
3.	Осмотр глазного дна	Спазм сосудов артериовенозного русла	Рутинно
4.	УЗИ органов брюшной полости и почек	Признаки структурных аномалий мочеполовой системы, поражение чашечно-лоханочной системы, поражение паренхимы почек	АГ-ассоциированная с патологией почек, при поражении органов-мишеней
5.	УЗИ надпочечников	Образование надпочечников	Феохромоцитома, опухоли надпочечников
Дополнительные исследования для более детальной диагностики вторичного генеза АГ			
1.	УЗИ щитовидной железы	Признаки аутоиммунного тиреоидита, увеличение объема, уменьшение объема, наличие образований	При изменении гормонального профиля
2.	КТ-ангиография сердца и магистральных сосудов с контрастированием	Наличие суженного участка аорты Наличие добавочных почечных артерий Наличие стенозов почечных артерий	Коарктация аорты Реноваскулярная АГ
3.	УЗДГ сосудов надпочечников	Увеличение скорости кровотока	Стеноз почечных артерий
4.	УЗДГ сосудов верхних и нижних конечностей, брахиоцефальных сосудов	Увеличение скорости кровотока, признаки стенозов	Аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани
5.	МРТ головного мозга	Наличие образований Признаки геморрагического/ишемического инсульта	Опухоль головного мозга, аденома гипофиза при кризовом течении АГ

Показания для консультации специалистов:

- ❖ консультация аритмолога – при наличии нарушений ритма сердца (пароксизмальная предсердная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла), диагностированные клинически, по данным ЭКГ и ХМЭКГ;
- ❖ консультация невропатолога – при наличии эпизодов судорог, наличие парезов, гемипарезов и других неврологических нарушений, закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе, наличие в анамнезе неврологических манипуляций;
- ❖ консультация оториноларинголога – при носовых кровотечениях, признаки инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллиты, синуситы;
- ❖ консультация гематолога – при наличии анемии, тромбоцитоза, тромбоцитопении, нарушение свертываемости, другие отклонения гемостаза;
- ❖ консультация нефролога – при наличии данных

за ИМВП, признаки почечной недостаточности, снижение диуреза, протеинурия, клинические признаки артериальной гипертензии, обусловленной поражением почек (реноваскулярная, паренхиматозная);

- ❖ консультация эндокринолога – при наличии изменений в эндокринном статусе, предполагаемый эндокринный генез повышения артериального давления;
- ❖ консультация других узких специалистов – по показаниям.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

У пациентов с артериальной гипертензией дифференциальная диагностика проводится между первичной и вторичной АГ, а также между различными формами симптоматической (вторичной) артериальной гипертензии.

Таблица 8. Дифференциальный диагноз ПАГ и вторичной АГ, обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифф. диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Реноваскулярная гипертензия	Повышение уровня АД	Активность ренина плазмы	В норме
		УЗИ органов брюшной полости и почек	Отсутствие структурных аномалий, нормальная структура паренхимы
		УЗДГ сосудов почек	Нормальная скорость кровотока
		КТ-ангиография почечных артерий	Нормальные размеры почечных артерий, отсутствие признаков стеноза
Феохромоцитома и парагангиома	Повышение уровня АД	Суточный профиль катехоламинов и метанефрина в моче и плазме	Нормальные значения
		МРТ органов брюшной полости и малого таза	Отсутствие образований надпочечниковой и вненадпочечниковой недостаточности
		Суточная экскреция ванилин-миндальной кислоты в моче	Нормальный уровень
Первичный альдостеронизм	Повышение уровня АД	Активность ренина плазмы	Нормальный уровень
		Уровень альдостерона плазмы	Нормальный
Синдром Кушинга	Повышение уровня АД	Уровень кортизола плазмы, АКТГ	Нормальный
		Уровень свободного кортизола в суточной моче	Нормальный
Коарктация аорты	Повышение уровня АД	Рентгенография органов грудной клетки	Нормальная тень сердца
		ЭХОКГ	Нормальная анатомия аорты; Магистральный поток в брюшном отделе аорты; Скорость кровотока в аорте менее 2 м/сек.
		МРТ сердца и магистральных сосудов с контрастированием	Отсутствие МР-признаков коарктации аорты
		КТ-ангиография с контрастированием	Нормальная анатомия аорты
		Аортография	Нормальная анатомия аорты, отсутствие инвазивного градиента между различными участками аорты
Медикаментозная АГ	Повышение уровня АД	Прием оральных контрацептивов, глюкокортикоидов, НПВС, симпатомиметики, эритропоэтин, циклоспорин, такролимус	Отсутствие приема данных препаратов
Гипертиреозидизм		ТТГ, свободный Т3, свободный Т	Нормальный уровень гормонов
Врожденная гиперплазия надпочечников	Повышение уровня АД	Деоксикортикостерон и кортикостерон плазмы, 18-гидрооксикортикостерон, 18-деоксикортикостерон, 11-деоксикортикостерон	Нормальный уровень гормонов

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

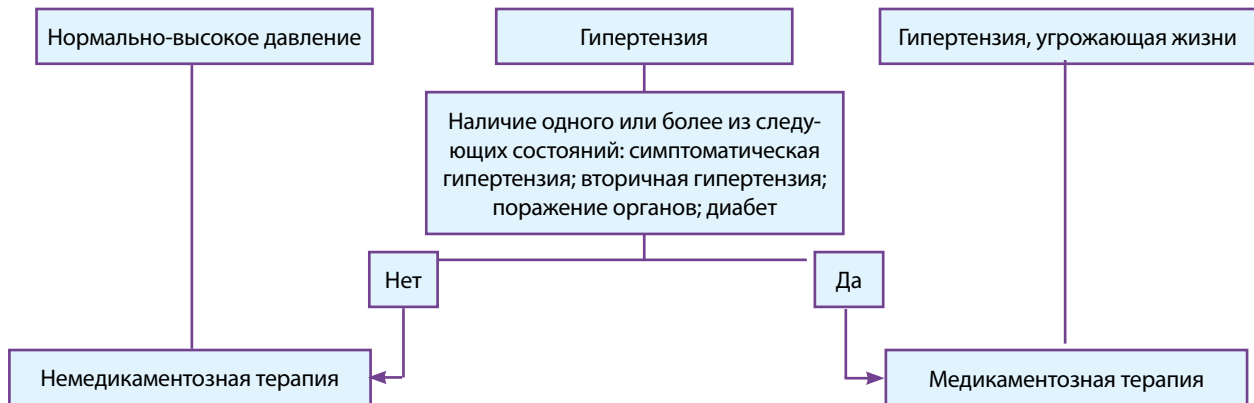


Рисунок 2. Алгоритм лечения АГ у детей на амбулаторном уровне

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: Изменение образа жизни у детей и подростков с повышенным давлением является первым шагом в терапии артериальной гипертензии. По данным исследо-

ваний, проведенных в последние десятилетия, изменение образа жизни сопряжено со значительным снижением АД у детей и подростков [2, 3, 4, 5]. Рекомендации по изменению образа жизни представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Рекомендации по изменению стиля жизни, направленные на снижение АД

Общие рекомендации	
1.	Осуществлять изменение модели поведения (физическая активность и диета) с учетом индивидуальных и семейных особенностей
2.	Вовлекать родителей/членов семьи в качестве партнеров в процесс изменения модели поведения
3.	Обеспечивать окружающую среду, свободную от табакокурения, на протяжении всей жизни, исключить материнское курение
4.	Обеспечивать обучение пациента и семьи, предоставлять необходимые материалы
5.	Ставить реалистические цели
Цели:	
	ИМТ
1.	ИМТ ≤85 перцентиль – поддерживать данные значения ИМТ для предотвращения избыточного веса
2.	ИМТ 85–95 перцентиль – поддерживать данные значения ИМТ (дети младшего возраста) или постепенное снижение веса у подростков до целевого ИМТ ≤85 перцентиль
3.	ИМТ ≥95 перцентиль – постепенное снижение веса (1–2 кг/месяц) до целевого ИМТ ≤85 перцентиль
Физическая активность	
1.	У детей 5–17 лет в течение суток должно быть не менее 60 мин. физической нагрузки от умеренной до сильной интенсивности
2.	Физическая активность в течение более чем 60 мин. в день сопряжена с дополнительным положительным воздействием на состояние здоровья
3.	Большая часть физической нагрузки в течение дня должна быть аэробной. Комплексная нагрузка высокой интенсивности, включающая укрепление мышечного и костного каркаса не менее 3-х раз в неделю
4.	Малоподвижный образ жизни не более 2-х часов в день
5.	Участие в спортивных соревнованиях противопоказано только при наличии неконтролируемой гипертензии II стадии
Диета	
1.	Избегать избыточного употребления сахара, газированных напитков, насыщенных жиров
2.	Предпочтение овощам, фруктам, зерновым продуктам
3.	Ограничить употребление соли – не более 3 г/день

3.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

В лечении артериальной гипертензии у детей и подростков применяется как моно, так и комбинированная терапия.

Таблица 10. Перечень антигипертензивных препаратов, применяющихся у детей и подростков, в зависимости от степени, формы АГ

№ п/п	МНН препарата	Доза, кратность, длительность и способ применения, стартовая доза	Максимальная доза	УД
Диуретики				
	амилорид	0,4–0,6 мг/кг в день 1 раз в день	20 мг	А
	хлорталидон	0,3 мг/кг в день, 1 раз в день	2 мг/кг до 50 мг	А
	фуросемид	0,5–2,0 мг/кг на дозу, 1–2 раза в день	6 мг/кг	В
	гидрохлортиазид	0,5–1 мг/кг в день, 1 раз в день	3 мг/кг/сутки	В
	спиронолактон	1 мг/кг	3,3 мг/кг/сутки до 100 мг	В
	эплеринон	25 мг, 1–2 раза в день	100 мг	А
	гидрохлортиазид+триамтерен	1–2 мг/кг, 2 раза в день	3–4 мг/кг до 300 мг	А
Бета-блокаторы				
	атенолол	0,5–1 мг/кг в день, 1–2 раза в день	2 мг/кг до 100 мг	А
	метопролола тартрат	0,5–1,0 мг/кг в день, 1–2 раза в день	2 мг/кг	А
	пропранолол	1 мг/кг в день, 2–3 раза в день	4 мг/кг до 640 мг	А
Блокаторы кальциевых каналов				
	амлодипин	0,06–0,3 мг/кг, 1 раз в день	5–10 мг	А
	нефидипин	0,25–0,5 мг/день, 1–2 раза в день	3 мг/кг/день	А
Ингибиторы АПФ				
	каптоприл	0,3–0,5 мг/кг/день, 2–3 раза в день	6 мг/кг	В
	эналаприл	0,08–0,6 мг/кг, 2 раза в день		В
	фозиноприл	0,1–0,6 мг/кг, 1 раз в день	40 мг	В
	лизиноприл	0,08–0,6 мг/кг, 1 раз в день	0,6 мг/кг до 40 мг	В
	рамприл	1,5–6 мг		В
Блокаторы рецепторов ангиотензина				
	кандесартан	0,16–0,5 мг/кг, 1 раз в день		В
	ирбесартан	75–100 мг, 1 раз в день	300 мг	В
	лозартан	0,7 мг/кг до 50 мг, 1–2 раза в день	1,4 мг/кг до 100 мг	В
	валсартан	0,4 мг/кг	40–80 мг 1 раз в день	В

Выбор антигипертензивного препарата необходимо осуществлять с учетом этиологии АГ, а также сопутствующих клинических состояний. В таблице 12 представлены показания и противопоказания для различных групп препаратов в зависимости от клинического состояния пациента.

Таблица 11. Клинические состояния, при которых классы специфических антигипертензивных препаратов рекомендованы либо противопоказаны

Класс антигипертензивных препаратов	Рекомендовано к применению	Противопоказано
Калийсберегающие диуретики	Гиперальдостеронизм	Хроническая почечная недостаточность Профессиональный спорт
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Хроническая почечная недостаточность (ХПН) Кортикостероидиндуцированная АГ	Профессиональный спорт Диабет

Петлевые диуретики	Хроническая (застойная) сердечная недостаточность (ХСН)	–
Бета-адреноблокаторы	Коарктация аорты ХСН Мигрень	Бронхиальная астма Диабет Профессиональный спорт Псориаз
Блокаторы кальциевых каналов	Посттрансплантационная АГ Мигрень Коарктация аорты	ХСН
Ингибиторы АПФ	Хроническая болезнь почек Диабет Микроальбуминурия ХСН Первичная АГ, связанная с ожирением	Двусторонний стеноз почечных артерий Стеноз почечной артерии в единственной почке Гиперкалиемия Беременность
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Хроническая болезнь почек Диабет Микроальбуминурия ХСН Первичная АГ, связанная с ожирением	Двусторонний стеноз почечных артерий Стеноз почечной артерии в единственной почке Гиперкалиемия Беременность

У пациентов с хронической болезнью почек 2–4 стадии примерно в 50% случаев удается достигнуть целевого значения АД на монотерапии. Стартовым препаратом являются медикаменты из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ). Однако, у 50% пациентов может потребоваться комбинированная терапия, в таком случае оптимальным является сочетание – **иАПФ + диуретики + блокаторы кальциевых каналов**.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью оптимальной комбинацией для достижения целевого АД будут **блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина) в сочетании с минимальными дозами бета-адреноблокаторов**.

У пациентов с клиническими признаками метаболического синдрома в сочетании с АГ препаратами

выбора для контроля АГ являются иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина.

Резистентная артериальная гипертензия – диагностируется, если терапевтические мероприятия, включая модификацию образа жизни и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (один из препаратов – диуретик) не приводят к адекватному снижению САД и/или ДАД.

Это состояние сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий. Наиболее часто причинами вторичной резистентной АГ являются первичный гломерулонефрит, почечная недостаточность, сосудистые заболевания, опухоли головного мозга. Если при проведении углубленного исследования не удастся выявить причину резистентной АГ, тогда необходимо исключить генетические причины.

Таблица 12. Перечень дополнительных лекарственных средств

№ п/п	МНН ЛС	Доза, кратность, способ применения	УД
Пероральный гипогликемический препарат			
1.	Метформин, 1 т. 500 мг	500–1000 мг в сутки в 1–2 приема При диабете, абдоминальном ожирении	

В случае недостижения целевого уровня АД на фоне монотерапии необходимо повысить дозу до максимально переносимой, либо перейти на комбинированную терапию. На Рисунке 3 представлены рекомендованные сочетания, а также нежелательные комбинации классов антигипертензивных препаратов.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с артериальной гипертензией суммированы в Таблице 13.

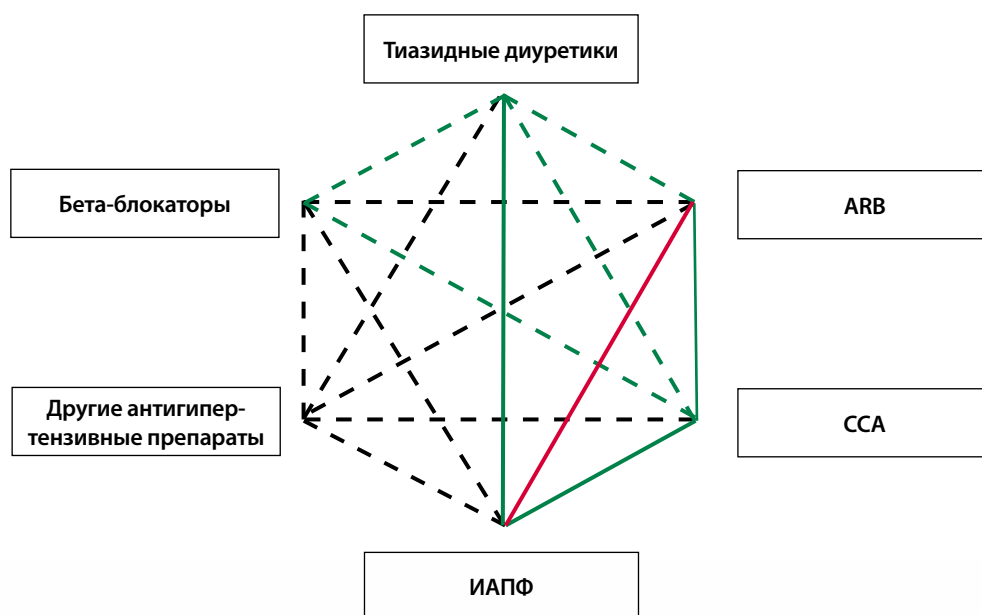


Рисунок 3.

Таблица 13. Рекомендации по динамическому наблюдению детей и подростков с артериальной гипертензией

№ п/п	Исследование	Показания	Кратность
1.	Мониторирование АД в домашних условиях	1. Все пациенты, получающие антигипертензивную терапию – постоянно 2. Состояния, при которых рекомендован постоянный контроль АД (пациенты высокого риска) – постоянно	Постоянно
2.	СМАД	Во время проведения антигипертензивной терапии: 1. При подозрении на резистентную АГ 2. Контроль АД у детей с поражением органов-мишеней 3. Симптомы гипотензии 4. У пациентов с диабетом и с хроническими заболеваниями почек для выявления ночной АГ рутинно 5. У пациентов низкого риска 6. У пациентов с лабильной АГ	1 раз в 3 месяца 1 раз в 3 месяца При появлении симптомов 1 раз в 3 месяца 1 раз в 6 месяцев Контроль через 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев
3.	ЭХОКГ	1. Рутинно у всех пациентов 2. У пациентов с выявленной ГЛЖ 3. У пациентов с недостаточным контролем АД	1 раз в год 1 раз в 6 месяцев 1 раз в 6 месяцев
4.	Осмотр глазного дна	1. Рутинно у всех пациентов 2. При наличии поражений органов-мишеней, 3. при наличии предшествующих изменений	1 раз в год 1 раз в 6 месяцев

При хорошем эффекте от терапии в виде достижения целевого уровня АД в течение длительного периода времени (1 год 2 месяца и более) возможно снижение количества принимаемых препаратов и их дозы. В частности, если достижение целевого уровня АД сопровождается изменением образа жизни: потеря веса, физическая активность, диета с пониженным содержанием соли и жиров. Отмена препаратов или снижение их дозы должны проводиться постепенно, в этот

период необходимо контролировать состояние пациента 1 раз в месяц.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

Главным показателем эффективности проводимой терапии является достижение целевого уровня артериального давления, соответствующего полу и возрасту пациентов. В Таблице 14 представлены целевые значения АД у пациентов с различными клиническими состояниями.

Таблица 14. Целевые уровни АД у детей с АГ (по данным офисного измерения АД, домашнего мониторинга и СМАД)

Категория пациентов	Целевые уровни АД у детей и подростков ≤16 лет	Целевые уровни АД у детей и подростков ≥16 лет
Общая популяция детей и подростков с АГ	≤95 процентиля – рекомендовано ≤90-го процентиля – оптимально	≤140/90 мм рт.ст.
Диабет 1-го и 2-го типов	≤90-го процентиля ≤75-го процентиля у детей с ХБП без протеинурии ≤50-го процентиля у детей с ХБП + протеинурия	≤130/80 мм рт.ст. ≤125/75 мм рт.ст.
Хроническая болезнь почек	≤75-го процентиля у детей с ХБП без протеинурии ≤50-го процентиля у детей с ХБП + протеинурия	≤130/80 мм рт.ст. ≤125/75 мм рт.ст.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- ❖ При выявлении тяжелой АГ;
- ❖ При отсутствии эффекта от амбулаторной терапии;
- ❖ При наличии осложнений;
- ❖ Для выявления причин АГ при подозрении на вторичный генез АГ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- ❖ Гипертонический криз;
- ❖ Нарушения мозгового кровообращения;
- ❖ Дети первого года жизни с АГ;
- ❖ ОССН.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Терапия на стационарном уровне направлена на стабилизацию состояния в случае гипертонического криза и дальнейшего подбора оптимальной медикаментозной терапии. При злокачественных и резистентных формах – детальное дообследование, подбор

антигипертензивной терапии, мониторинг ее эффективности.

5.1 Немедикаментозное лечение:

Режим общий и в зависимости от уровня АД и поражения органов.

Диета: стол №10.

5.2 Медикаментозное лечение:

При подборе антигипертензивной терапии пациентам в условиях стационара в стабильном состоянии используются группы лекарственных препаратов, представленные в таблице (тактика лечения на амбулаторном этапе).

В случае наличия у пациента гипертонического криза (экстренная ситуация), либо тяжелой артериальной гипертензии без острой дисфункции органов-мишеней (неотложная ситуация) согласно рекомендациям европейского общества кардиологов от 2016 года показано применение определенных групп препаратов, рекомендации суммированы в Таблице 15.

Гипертонический криз определяется при повышении АД на 20% выше уровня АД, соответствующего АГ 2-ой степени.

Перечень основных лекарственных средств:

Таблица 15. Антигипертензивные препараты для экстренного снижения АД у детей и подростков

№ п/п	МНН препарата	Доза, кратность, способ и длительность применения	Примечания	УД
Прямые вазодилататоры				
	Натрия нитропруссит	В/в инфузия 0,5–8 мкг/кг/мин., Начало действия – несколько секунд	Инактивируется на свету, потенциально токсичен	В
	Нитроглицерин	0,1–2 мкг/кг/мин. Начало действия – несколько секунд	Может вызвать метгемоглобинемию, вазодилатация венозного русла, сниженная эффективность у детей	В
	Миноксидил	Перорально, 0,1–0,2 мг/кг/на прием, начало действия 5–10 мин.	Задержка жидкости	В
Альфа/бета-блокатор				
	Лабеталол	В/в инфузия 0,25–3 мг/кг/час, начало действия через 5–10 минут	Противопоказан при астме, ХСН, может вызвать брадикардию	В
Блокаторы кальциевых каналов				
	Никардипин	В/в инфузия 1–3 мкг/кг/мин., начало действия в течение нескольких минут	Рефлекторная тахикардия	А

	Нифедипин	Перорально 0,25 мг/кг/на прием, начало действия в течение 30 минут	Может вызвать непредсказуемую гипертензию, рефлекторную тахикардию	A
L-тип				
	Исрадипин	Перорально 0,05–1 мг/кг/на прием, начало действия в течение 1 часа	Высокие дозы могут привести к падению АД>25%	A
Бета-адреноблокаторы				
	Эсмолол	В/в инфузия 100–500 мкг/кг/мин., начало действия в течение нескольких секунд	Противопоказан при бронхиальной астме, может вызвать брадикардию	B
Центральный альфа-агонист				
	Клонидин	2–6 мкг/кг/на прием, начало действия – через 10 минут	Сухость во рту, угнетенность сознания, рецидив гипертензии	A
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
	Эналаприлат	В/в болюсно, 0,005–0,01 мг/кг/на дозу, начало действия – через 15 минут	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий	C
	Каптоприл	Перорально, 0,1–0,2 мг/кг/на прием, начало действия через 10–20 минут	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий	B

Дети с гипертензионным кризом должны:

- ❖ переводиться в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения полноценного мониторинга витальных функций;
- ❖ рекомендуемая скорость снижения АД – в течение первых 6–8 часов не более чем на 25% от запланированного снижения, с дальнейшим постепенным снижением;
- ❖ использование внутривенных форм препаратов;
- ❖ внутривенная инфузия более безопасна, чем болюсное введение.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

нет.

5.3 Хирургическое вмешательство: нет.

5.4 Дальнейшее введение: смотреть подпункт 3.4, пункта 3.

5.5 Индикаторы эффективности лечения: смотреть подпункт 3.5, пункта 3.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №2, факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана».

2) Иванова-Разумова Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской кардиологии, АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

3) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Лим Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents.

2) Sega R., Facchetti R., Bombelli M., Cesana G., Corrao G., Grassi G., et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. – 2005; 111: 1777–1783; Salgado C.M., Jardim P.C., Viana J.K., Jardim Tde.S., Velasquez P.P. Home blood pressure in children and adolescents: a comparison with office and ambulatory blood pressure measurements. *Acta Paediatr*. – 2011; 100: 163–168.

3) Asayama K., Staessen J.A., Hayashi K., Hosaka M., Tatsuta N., Kurokawa N. et al. Mother-offspring aggregation in home versus conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD). *Acta Cardiol*. – 2012; 67: 449–456.

4) Stergiou G.S., Nasothimiou E.G., Givas P.P., Rarra V.C. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertens Res*. – 2009; 32: 311–315.

Полный список литературы находится в редакции

Источник: www.rcrz.kz

Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов–подростков



В.В. Маринич¹ – к.м.н., Ю.Л. Мизерницкий² – д.м.н., профессор

¹ Полесский государственный университет, г. Пинск

² НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

В работе представлен анализ показателей частоты респираторных инфекций у спортсменов–подростков, динамика уровня интерферона- γ в различные периоды годичного цикла подготовки при осуществлении профилактики респираторных заболеваний с использованием индуктора интерферонов Кагоцел. Показана высокая клиническая эффективность включения этого препарата в программы профилактики респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети, спорт, спортсмены-подростки, острые респираторные заболевания, индукторы интерферонов, интерферон- γ , кагоцел.

The research shows analysis of respiratory infections rates in adolescent athletes, the dynamics of the level of interferon- γ at different periods of the annual cycle of athletes' trainings during respiratory diseases prevention using of interferons inducer kagocel. The high clinical efficacy of the inclusion of this drug in respiratory infections preventive programs is shown.

Keywords: children, sport, athletes, respiratory viral infection, interferons inducer, interferon- γ , kagocel.

Острые респираторные инфекции являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у подростков. Спорт в последнее время значительно помолодел. Спортивная деятельность у подростков предъявляет повышенные требования к работе основных систем организма, в том числе иммунной. На современном этапе развития спорта частые респираторные инфекции при подготовке юного спортсмена становятся фактором, лимитирующим физическую работоспособность, приводят к снижению спортивного результата, наносят ущерб карьере и репутации юного атлета [1].

Основными факторами, влияющими на изменения функционального состояния организма спортсменов, являются вид и уровень двигательной активности, а также ведущие механизмы энергообеспечения нагрузок (аэробный или анаэробный).

В регуляции функционального состояния организма принимает активное участие иммунная система, клетки которой не только осуществляют обширный спектр эффекторных функций, но и участвуют во многих межклеточных взаимодействиях. Состояние иммунной системы играет важную роль в достижении и поддержании спортивной формы, обеспечении максимальных физических возможностей. Вследствие стресс-реакции на экстремальные физические нагрузки у спортсменов нередко отмечается транзиторный иммунодефицит, реализующийся повышением респираторной заболеваемости, недостаточной эффективностью тренировочного процесса [1–3].

К факторам, способствующим нарушению иммунной защиты у спортсменов, можно также отнести [1]:

- ❖ метаболический дисбаланс (колебания рН крови и тканей, повышение уровня мо-

лочной кислоты, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, проникновение в сосудистое русло аномальных токсических продуктов метаболизма);

- ❖ относительная алиментарная недостаточность (глюкоза, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, микроэлементы);
- ❖ хронодезадаптация, смена географических и климатических зон при подготовке к соревнованиям и выступлениям.

Степень тренированности спортсмена в современных условиях, переносимость им нагрузок и частота развития перенапряжения в значительной степени определяются уровнем иммунологической реактивности организма.

В связи с этим оценка иммунного статуса спортсменов-юни-

Таблица. Дизайн исследования

Период, предшествующий исследованию (1 год)		
Анализируемые параметры:		
Частота эпизодов респираторных инфекций, их тяжесть течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов
Оценка уровня интерферона-γ перед началом терапии Кагоцелом		
Период катamnестического наблюдения (1 год)		
Период исследования (10 недель) – Кагоцел назначался первые два дня цикла по 2 таблетки 1 раз в день, затем 5 дней перерыв и повторение цикла в течение 10 недель.		
Оценка уровня интерферона-γ	Через 5 недель (во время профилактического курса приема Кагоцела)	
Оценка уровня интерферона-γ	Через 10 недель (окончание курса терапии Кагоцелом)	
Оценка уровня интерферона-γ через 10 недель после окончания терапии		
Анализируемые параметры:		
Частота эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения	Наличие осложнений острых респираторных инфекций	Прием антибактериальных препаратов

оров подросткового возраста в настоящее время становится обязательным элементом комплексного контроля функционального состояния на всех этапах учебно-тренировочного процесса, особенно в предсоревновательном периоде. Это позволяет индивидуализировать режим спортивных тренировок, осуществлять своевременную иммунологическую коррекцию.

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они вовлечены во все звенья гуморального и клеточного иммунного ответа, включая дифференцировку иммунокомпетентных клеток-предшественников, представление антигена, клеточную активацию и пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазовый ответ. Некоторые из них способны проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам-мишеням. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущий к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов. Для цитоки-

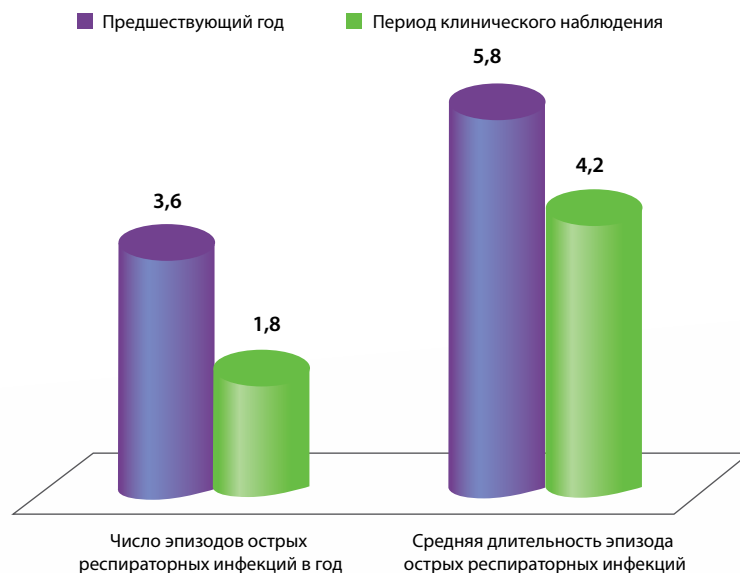


Рисунок 1. Частота (количество зарегистрированных эпизодов за 1 год) и продолжительность эпизодов (сутки) ОРИ у спортсменов до и после курса Кагоцела

нов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других. Уровни содержания цитокинов в плазме отражают текущее состояние иммунной системы и развития защитных реакций [4–6].

В настоящий момент диагностическая значимость оценки уровня цитокинов заключается в констатации самого факта изменения их концентрации у данного пациента, для оценки выраженности

нарушений и прогноза состояния целесообразно определять концентрацию как противо-, так и провоспалительных цитокинов в динамике [3, 5, 6].

Целью клинического наблюдения явилась оценка влияния профилактического приема препарата Кагоцел на частоту и тяжесть течения острых респираторных вирусных инфекций у спортсменов-подростков в гребле на байдарках и каноэ и эффективности профилактики у них вторичного (спортивного) стрессорного иммунодефицита,

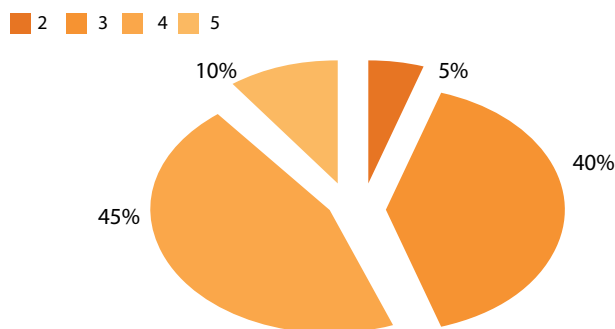


Рисунок 2. Частота острых респираторных инфекций у обследованных спортсменов до назначения Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год)

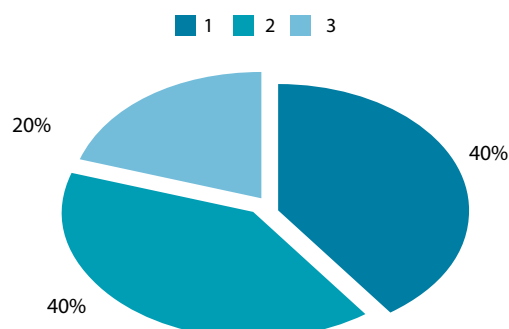


Рисунок 3. Частота острых респираторных инфекций у обследованных спортсменов после курса Кагоцела (в легенде указана частота ОРВИ в год)

с определением показателя функционального состояния иммунной системы интерферона- γ .

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 20 спортсменов сборной команды Республики Беларусь (10 юношей и 10 девушек) в возрасте 16–18 лет, представителей скоростно-силового вида спорта, в различные периоды годичного цикла подготовки.

Наблюдение осуществлялось в течение 2 макроциклов (за год, предшествующий исследованию, а также на фоне и после профилактического лечения, в катамнезе 1 год). Сравнивали частоту эпизодов респираторных инфекций, тяжесть их течения, наличие осложнений, потребность в назначении антибактериальных препаратов (табл.).

Все спортсмены получали Кагоцел с целью профилактики острых респираторных вирусных инфекций 7-дневными циклами в течение 10 недель (часть базового периода и подготовительный период): первые два дня цикла по 2 таблетки 1 раз в день, затем 5 дней перерыв, далее цикл повторялся. Длительность приема составила 10 недель. Назначение препарата по данной схеме подросткам-спортсменам 16–18 лет обусловлено высоким уровнем их биологической зрелости и массой тела свыше 70 кг (научная работа одобрена этическим комитетом Полесского государственного университета, протокол №3/2015 от 10.09.2015 г.).

Период наблюдения, включавший выступление спортсменов на Чемпионатах Европы и мира

(соревновательный период, восстановительный период), после окончания 10-недельного профилактического лечения составил 1 год (табл.). Таким образом, общий период наблюдения составил 2 года.

Следует отметить, что спортсмены, принявшие участие в исследовании, находились в более напряженных эпидемических условиях, находясь в ситуации контакта с контингентом спортсменов Национальных команд 25 стран Европы и мира.

Лабораторно оценивали уровни интерферона- γ до начала терапии, через 5 недель после начала терапии, сразу после окончания 10-недельного курса терапии, через 10 недель после окончания терапии Кагоцелом. Для определения уровня интерферона- γ использовали иммуноферментные тест-системы (Вектор-Бест).

Дизайн исследования представлен в табл.

При анализе полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики.

Результаты клинического наблюдения

В группе обследованных спортсменов-подростков проанализировали частоту развития и длительность эпизодов острых респираторных инфекций в течение года до исследования и в течение года после курса Кагоцела (рис. 1).

До исследования частота эпизодов острых респираторных инфекций за год составила в среднем $3,6 \pm 0,17$, после курса Кагоцела –

$1,8 \pm 0,18$ ($t_{\text{экс.}} = 7,27$ ($p < 0,05$)). Распределение спортсменов по частоте эпизодов острой респираторной инфекции до и после исследования представлены на рис. 2, 3.

В результате использования со второй половины базового периода индуктора интерферонов препарата Кагоцел наблюдалось снижение частоты острых респираторных инфекций у спортсменов. При анализе распределения спортсменов по частоте эпизодов острой респираторной инфекции до исследования 55% спортсменов болели более 3 раз в год, после терапии Кагоцелом спортсменов, болеющих более 3 раз в год, выявлено не было.

Кроме того, отмечалось достоверное сокращение средней длительности эпизода острой респираторной инфекции с $5,8 \pm 0,22$ до $5,1 \pm 0,15$ суток ($t_{\text{экс.}} = 2,63$ ($p < 0,05$)).

У спортсменов оценивали также частоту бактериальных осложнений при острой респираторной инфекции. За период наблюдения до применения Кагоцела осложнения наблюдались в 40% случаев острой респираторной инфекции, после применения препарата – частота осложненных случаев снизилась до 20% (рис. 4).

По результатам анализа медицинской документации отмечено, что в 30% случаев острой респираторной инфекции до применения Кагоцела состояние спортсменов потребовало назначения антибактериальной терапии, после применения курса препарата в 10% случаев заболевания острой респираторной инфекцией (рис. 4).

У обследованных спорт-

сменов оценивались уровни интерферона-γ до начала терапии, через 5 недель после начала терапии, сразу после окончания 10-недельного курса и через 10 недель после окончания приема Кагоцела. Результаты представлены на рис. 5.

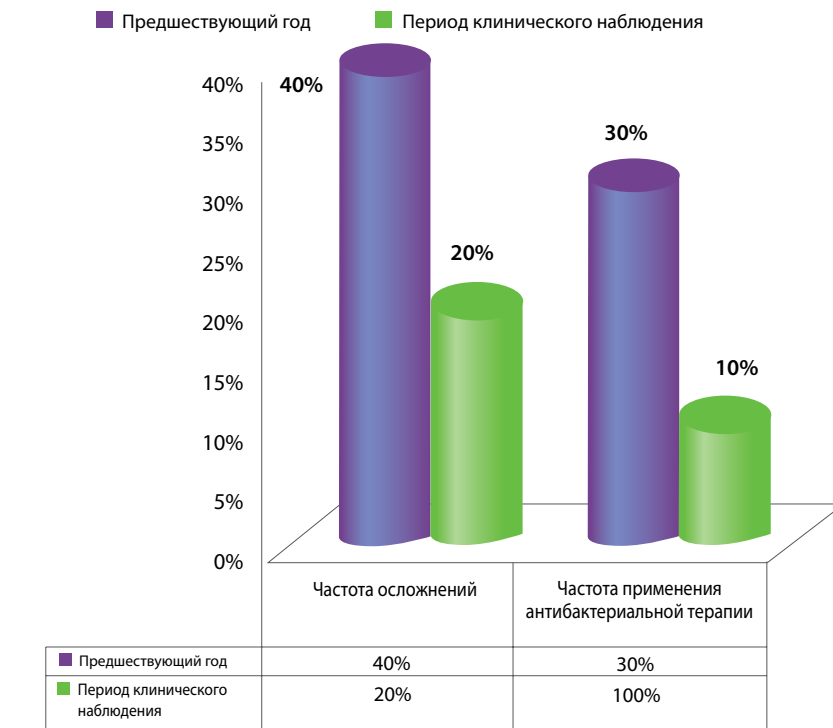
Перед назначением Кагоцела уровень интерферона-γ находился в диапазоне нормальных значений – $2,5 \pm 0,34$ пк/мл. Рекомендуемая производителем продолжительность профилактического приема Кагоцела составляет 4 недели. В исследуемой группе через 5 недель приема препарата отмечалось статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,42$ ($p < 0,05$)) повышение уровня содержания интерферона-γ до $4,6 \pm 0,8$ пк/мл. При продолжении приема препарата до 10 недель отмечалось дальнейшее увеличение уровня данного параметра до $6,2 \pm 0,51$ пк/мл. Через 10 недель после окончания приема Кагоцела статистически значимое ($t_{\text{экс.}} = 2,95$ ($p < 0,05$)) повышение уровня интерферона-γ (по сравнению с исходным) сохранялось, захватывая наиболее значимый период годового цикла – соревновательный.

Несмотря на максимальные риски возникновения острых инфекций вследствие функционального стрессорного иммунодефицита в этом периоде, наблюдаемые позитивные изменения интерферонов статуса могут способствовать снижению воздействия соревновательного напряжения на функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у спортсменов.

Заключение

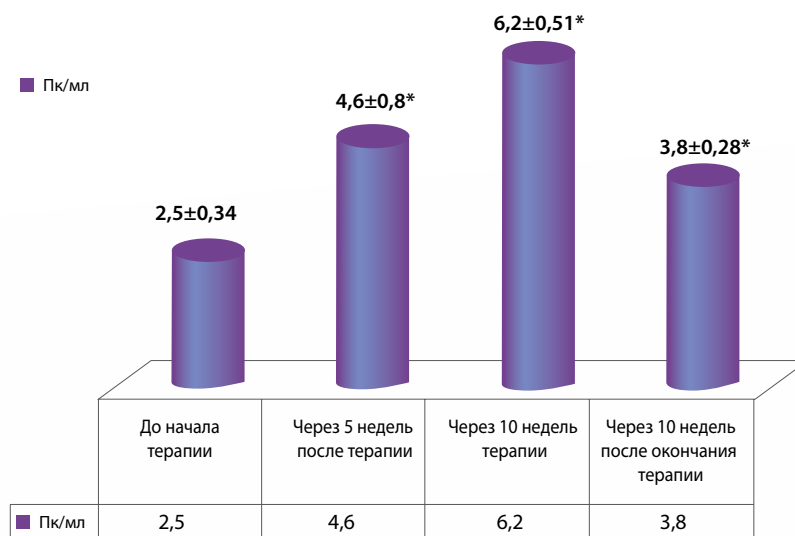
Индукторы интерферонов относятся к новому поколению лекарственных средств, вызывающих в организме человека образование собственных (эндогенных) интерферонов альфа, бета и гамма, при этом система интерферонов существенно опережает во времени специфический иммунный ответ на возбудитель.

Образование эндогенных интерферонов является более физиологичным процессом, чем постоянное введение извне больших доз интер-



Примечание. * Достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Частота бактериальных осложнений острой респираторной инфекции и применения антибактериальной терапии у спортсменов до и после исследования



Примечание. * Достоверность различий с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Рисунок 5. Уровень содержания интерферона-γ в сыворотке крови у обследованных спортсменов в различные периоды

ферона, которые к тому же быстро выводятся из организма, угнетают образование собственных интерферонов по принципу отрицательной обратной связи и обладают рядом побочных эффектов.

Индукторы интерферонов в отличие от экзогенных препаратов не приводят к образованию в организме пациента антител к интер-

феронам, малоаллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенных интерферонов в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов [7, 8].

Кроме того, индукторы интерферонов стимулируют нейтрофилы периферической крови, увели-

чивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови.

Очень важно, что индукторы интерферонов обладают не только антивирусным, но и иммунокорригирующим эффектом, что позволяет отнести их к новому поколению препаратов универсально широкого спектра действия.

Как показали проведенные исследования, использование Кагоцела в модифицированной профилактической схеме (10 недель) привело к статистически значимому снижению частоты возникновения острых респираторных инфекций у спортсменов, сокращению их средней длительности, уменьшению частоты осложнений и необходимости назначения антибактериальной терапии.

Предложенная удлиненная

модифицированная схема профилактической терапии Кагоцелом в течение 10 недель привела к достоверному увеличению сывороточной концентрации интерферона- γ по сравнению с уровнем на 5-й неделе приема препарата и сохранялась на повышенном уровне, захватывая весь соревновательный период.

Проведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность активного, но вместе с тем разумного, целенаправленного вмешательства в систему профилактики респираторных инфекций у спортсменов-подростков как контингента группы риска стрессорного иммунодефицита, путем назначения в периоды влияния интеркуррентных факторов, таких как психоэмоциональный стресс, нефункциональное тренировочное и соревновательное напряжение, препаратов, стимулирующих обра-

зование интерферонов в организме.

Полученные результаты однозначно подтверждают клиническую эффективность Кагоцела в качестве иммуномодулирующего препарата и полностью согласуются с опубликованными исследованиями других авторов [9–15].

Не случайно применение Кагоцела рекомендовано Минздравом РФ и Российским респираторным обществом в качестве эффективного препарата для профилактики ОРВИ и гриппа.

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о позитивном влиянии профилактического применения препарата Кагоцел на систему иммунитета спортсменов-подростков, тренирующихся в режимах высоких физических нагрузок и испытывающих дополнительный стресс при перелетах и переездах к местам соревнований. ■

Список литературы

1. Кулененков О.С. Фармакология спорта в таблицах и схемах. 2-е изд. – М.: Спорт, 2015. – 176 с.
2. The Cytokine Handbook/Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. London, San Diego: «Academic Press», 2003.
3. Мизерницкий Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста). В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2003. – Вып. 3. – С. 100–104.
4. Кашкин К.П. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №11. – С. 21–32.
5. Черных Е.Р. // Медицинская иммунология. – 2001. – №3. – С. 415–429.
6. Ершов Ф.И. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Terra Medica. – 1998; (2): 2–7.
7. Мизерницкий Ю.Л. Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей // Мед. совет. – 2016; 1: 50–53.
8. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л. Особенности профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Под ред. Ю.Л. Мизерницкого. – Вып. 17. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2016.
9. Маринич В.В., Мизерницкий Ю.Л., Морозов О.С. Система оперативной оценки текущего состояния и резервных возможностей респираторной системы у спортсменов-подростков в скоростно-силовых видах спорта / Материалы XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2014. – С. 136. Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Т. 59, №5.
10. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. – 2015; 60 (2): 5–10.
11. Машкова С.А. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» и «Циклоферона» – у больных гриппом. 3-я межд. конф. «Клинические исследования лекарственных средств» / Мат. конф. Прил. к журн. «Клинические исследования лекарственных средств в России». – М., 2003. – С. 264–265.
12. Меркулова Л.М. Терапевтическая эффективность «Кагоцела» при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // Клин. фарм. и тер. – 2002; (5): 21–23.
13. Савенкова М.С., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферона у часто болеющих детей // Детские инфекции. – 2016; 15 (2): 45–51.
14. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел[®] у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // Детские инфекции. – 2011; 1: 36–41.
15. Мальшев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium medicum. – 2005; 7 (10): 831–835.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №9, сентябрь 2017 г., стр. 20–25.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

Показания к применению. Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы. Для приема внутрь. **Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым** назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев. **Для лечения герпеса у взрослых** назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания. Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания. В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Условия отпуска: без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

Производитель: ООО «ХЕМОФАРМ», Россия, 249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское ш., д. 62. Тел.: +7 (48439) 90-500; факс: +7 (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д.12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Торговый представитель в Республике Казахстан: ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Маметовой, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.

Применение Споридекса при респираторной инфекции у детей



М.З. Ажахметова, А.Е. Бекенова, С.С. Ахметгалиева, К.Н. Тажиева,
З.Н. Кулбекова, Б.Ж. Оналбаева, В.Р. Шим
Казахский государственный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
ГП №17, г. Алматы

Лидирующее место в развитии заболеваний, протекающих с обструкцией, занимают вирусные и бактериальные респираторные инфекции у детей раннего возраста. В нашем исследовании определялась эффективность применения лекарственного препарата «Споридекс» в форме суспензии в амбулаторной практике у детей до 5 лет с ОРВИ. Клиническая эффективность Споридекса была оценена как отличная (78% случаев), хорошая (20% случаев), удовлетворительная (2% случаев)

Ключевые слова: обструктивный бронхит, пневмония, Споридекс, антибиотикотерапия, вирусные инфекции, острые респираторные заболевания.

Среди бактериальных инфекций органов дыхания – чрезвычайно актуальна проблема пневмонии у детей. Подтверждением этого служат широкая распространенность этого заболевания и высокие показатели в структуре детской смертности во многих странах. Летальность, обусловленная острой респираторной инфекцией и их последующими тяжелыми осложнениями у детей до 5 лет, объясняется особенностью анатомического строения и иммунологической защиты дыхательной системы, быстрым развитием отека легочной ткани и дыхательной недостаточности [1, 2].

Значительная распространенность заболеваний легких и бронхов в условиях экологического неблагополучия определяет необходимость совершенствования мер первичной профилактики и рациональной терапии как острых, так и хронических бронхолегочных заболеваний [3, 4]. При этом необходимо иметь в виду, что качество лечения зависит от эффективного и безопасного применения лекарственных средств, арсенал которых за последние 30 лет значительно

расширился [2, 3]. Это вызывает известные затруднения у практического врача в выборе препарата, терапевтической тактики, определении рациональных сочетаний лекарственных средств и их доз [2, 3].

Правильному выбору средств лечения способствуют сравнительная характеристика препаратов внутри групп и подробности фармакодинамики лекарственных веществ при разных способах введения [3].

Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств, терапия пневмонии не всегда оказывается успешной. Одной из причин этого является несвоевременное и неадекватное этиотропное лечение, бесконтрольное назначение и выбор антимикробного препарата [1, 2, 3].

Лидирующее место в развитии заболеваний, протекающих с обструкцией, занимают вирусные и бактериальные респираторные инфекции у детей раннего возраста. Вирус, попадая на слизистую дыхательного тракта нарушает целостность эпителия и открывает путь для проникновения бактерий, аллергенов; нарушает функцию

нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов в сторону вазотонии [1, 2].

Очень часто респираторно-вирусные инфекции у детей протекают с осложнениями, обусловленными присоединением бактериальной флоры. Развитие пневмоний, бронхитов, отитов, риносинуситов у детей с ОРЗ требует назначения антибактериальной терапии [3, 4].

При проведении настоящего исследования мы преследовали следующую цель: определить эффективность применения Споридекса в амбулаторной практике при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей у детей.

При применении антибиотиков у детей мы придерживались основных отработанных правил.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 ребенка в возрасте от 2-х до 5 лет с острой формой патологии респираторного тракта (острые бронхиты, бронхиты с обструктивным синдромом, внебольничные пневмонии) в период с января 2018 г. по март 2018 г. Все

СПОРИДЕКС®



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Утверждена
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 14 ноября 2017 г. № N011823

Торговое название Споридекс®

Международное непатентованное название Цефалексин

Лекарственная форма

Порошок для приготовления суспензии 125 мг/5 мл, 100 мл.

Состав

5 мл суспензии содержат активное вещество - цефалексина моногидрат¹ 135.692 мг (эквивалентно цефалексину безводному 125.000мг), вспомогательные вещества: натрия бензоат, камедь ксантановая, сахароза, кремния диоксид коллоидный, ароматизатор ананасовый, ароматизатор апельсиновый.

1 – количество цефалексина моногидрата определяется по активности вещества на безводной основе

Описание

Гранулированный порошок от почти белого до желтого цвета, образующий с водой сиропообразную суспензию от почти белого до желтого цвета. Полученная суспензия имеет характерный аромат апельсина и ананаса.



Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины первого поколения. Цефалексин.

Код АТХ J01DB01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Цефалексин быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Он устойчив к кислотам и его можно принимать независимо от приема пищи. Пища не снижает всасывание препарата, но может несколько уменьшить скорость всасывания. Концентрация в плазме крови достигает уровней 9, 18, и 32 мкг/мл через 1 ч после приема доз 250 мг, 500 мг и 1 грамм, соответственно. Определяемые уровни наблюдались в течение 6 часов после введения. 90% принятой дозы препарата выделяется с мочой в неизменном виде путем гломерулярной фильтрации и тубулярной секреции в течение 8 часов. В течение данного периода, пиковые концентрации в моче после введения доз 250 мг, 500 мг и 1 грамм приблизительно составили 1000, 2200 и 5000 мг/литр, соответственно.

Максимальная концентрация в крови достигается через один час после введения, терапевтические уровни поддерживаются в течение 6-8 часов. Цефалексин легко диффундирует в ткани, включая кости, суставы и перикардальные, плевральные полости. Цефалексин не проникает в спинномозговую жидкость в значительных количествах. Цефалексин проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком. Терапевтически эффективные концентрации могут быть в желчи. Только 10-15% дозы связывается с белками плазмы. Примерно 80% активного препарата выделяется с мочой в течение 6 часов. Кумуляция при дозировках выше максимальной терапевтической в 4 грамма/сутки не наблюдается.

Период полувыведения составляет от 0,5 до 1,2 часов, и это увеличивается с уменьшением почечной функции. Гемодиализ и перитонеальный диализ удаляют цефалексин из крови. Период полувыведения может увеличиться у новорожденных из-за незрелости почек, но кумуляция отсутствует, если введено не более 50 мг/кг/сутки.

Фармакодинамика

Цефалексин представляет собой пероральный антибиотик широкого спектра действия, принадлежащий к цефалоспорином I поколения. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Он активен в отношении следующих возбудителей:

Грамположительные аэробы: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллино-чувствительные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridia*,

Listeria monocytogenes, *Bacillus subtilis*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* (some strains), *Brucellae*, *Klebsiella species*, *Treponema pallidum* and *actinomycetes*.

Примечание Метициллин-резистентные стафилококки и большинство штаммов энтерококков (*Enterococcus faecalis* [ранее *Streptococcus faecalis*]) резистентны к цефалоспорином, включая цефалексин. Цефалексин не активен против большинства штаммов *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii* и *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas spp.* или *Acinetobacter calcoaceticus*. Пенициллиноустойчивый *Streptococcus pneumoniae* обычно перекрестно резистентен к бета-лактамам антибиотикам.

Показания к применению

- инфекции дыхательных путей
- инфекции мочеполового тракта
- инфекции кожи и мягких тканей
- отит среднего уха
- и другие инфекции, вызванные чувствительными в данному антибиотику микроорганизмами

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Дети

Рекомендуемая суточная доза для детей составляет от 25 до 50 мг/кг равными дозами. Для лечения стрептококкового фарингита у детей старше 1 года и для лечения инфекций кожи и мягких тканей, общую суточную дозу можно разделить и вводить через каждые 12 часов. При тяжелых инфекциях, дозировку можно удвоить.

При лечении отита среднего уха, клинические исследования показали, что необходима дозировка от 75 до 100 мг/кг/сутки в 4 приема.

При лечении бета-гемолитических стрептококковых инфекций, терапевтическую дозировку препарата необходимо вводить в течение не менее 10 дней. Для большинства инфекций рекомендуется следующий график

Дети до 5 лет – 125 мг каждые 8 часов

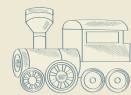
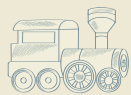
Дети 5 лет и старше 250 мг каждые 8 часов

Указания для приготовления суспензии Споридекс® 125мг/5мл

Постучите по флакону, чтобы разрыхлить порошок. Затем добавьте кипяченую и охлажденную до комнатной температуры воду двумя порциями, чтобы довести конечный объем до метки на флаконе. Хорошенько встряхните после каждого добавления. Флакон необходимо хранить плотно закрытым, а суспензию хорошенько встряхивать перед каждым применением. Разбавленную суспензию можно использовать в течение 10 дней, затем неиспользованную порцию необходимо утилизировать.

Побочные действия

- тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе
- гастрит, транзиторный гепатит и холестатическая желтуха, псевдомембранозный колит, кандидомикоз ротовой полости, кишечника



- головокружение, утомляемость, головная боль, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации
- аллергические реакции, кожный зуд, сыпь, отек Квинке, ангионевротический отек

Редко

- полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Эти реакции обычно спадали при прекращении приема препарата, хотя в некоторых случаях может потребоваться вспомогательная терапия. Сообщалось также об анафилаксии.
- генитальный и анальный, генитальный кандидоз, вагинит, выделения из влагалища
- артралгия, артрит
- интерстициальный нефрит
- эозинофилия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия и незначительное повышение АЛТ, АСТ
- увеличение протромбинового времени, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирунемия, гиперкреатинемия
- возможно развитие псевдомембранозного колита

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, другим антибиотикам цефалоспоринового ряда
- пациенты с острой порфирией
- тяжелые инфекции, требующие парентерального введения цефалоспоринов

Лекарственные взаимодействия

Поскольку цефалоспорины, такие как цефалексин, активны только против пролиферирующих микроорганизмов, их нельзя сочетать с бактериостатическими антибиотиками.

Потенциальное взаимодействие между цефалексином и метформином может привести к накоплению метформина и может привести к фатальному лактицидозу. *Метформин*: у здоровых испытуемых, принявших однократные дозы 500 мг цефалексина и метформина, среднее C_{max} и АУС метформина в плазме увеличилось в среднем на 34% и 24%, соответственно, а средний почечный клиренс снизился на 14%. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов и коррекция дозы метформина у пациентов, одновременно принимающих цефалексин и метформин.

Гипокальциемия была описана у пациентов, принимающих цитотоксические препараты для лечения лейкемии, когда им вводили гентамицин и цефалексин.

Пробенецид: как и у других бета-лактамов, почечная экскреция цефалексина ингибируется пробенецидом. Препарат усиливает эффект непрямых антикоагулянтов; усиливает нефротоксичность аминогликозидов, полимиксинов, фенилбутазона, капреомицина, ванкомицина, этакриновой кислоты и фуросемида.

Особые указания

Пациенты должны быть обследованы и проинформированы, что цефалоспорины могут вызвать острые порфирические кризы.

С осторожностью назначать пациентам, имеющим аллергию на пенициллин, из-за опасности развития перекрестной аллергии. У пациентов были тяжелые реакции (включая анафилаксию) на оба препарата.

Любой пациент, у которого наблюдается какая-либо форма аллергии, особенно на лекарственные препараты, должен принимать антибиотики с осторожностью.

Следует применять осторожно пациентам, которые показали гиперчувствительность к другим препаратам.

Клостридиум диффициле-ассоциированная диарея (CDAD) отмечалась при использовании почти всех антибактериальных препаратов, включая цефалексин, и может располагаться по степени тяжести от умеренной диареи до фатального колита. Если подозревается или установлен диагноз «псевдомембранозный колит», необходимо отменить цефалексин и начать соответствующее лечение.

Длительное применение цефалексина может привести к разрастанию невосприимчивых организмов. Если во время терапии происходит суперинфекция, необходимо принять соответствующие меры.

Цефалексин следует назначать с осторожностью при тяжелых нарушениях функции почек, поскольку выделяется главным образом почками. Тщательные клинические и лабораторные исследования должны быть сделаны, потому что безопасная дозировка может быть ниже, чем обычно рекомендуется.

Сахароза: Споридекс® суспензия (цефалексин для пероральной суспензии) содержит сахарозу в качестве одного из вспомогательных веществ. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы, нарушением всасывания глюкозы-галактозы или сахарозо-изомальтозной недостаточностью нельзя принимать данный препарат.

Общие

Длительное использование цефалексина может привести к чрезмерному росту невосприимчивых организмов. Необходимо тщательное наблюдение пациентов. При проявлении суперинфекции во время лечения, необходимо принять соответствующие меры.

Прием цефалексина может привести к изменению реакции Кумбса на ложноположительную и появлению ложноположительной реакции на глюкозу в моче. Для пациентов с патологией почек, доза цефалексина должна быть уменьшена из-за риска развития кумуляции препарата.

Цефалоспорины могут быть связаны со снижением протромбиновой активности. В группе пациентов с повышенным риском входят пациенты с почечной или печеночной недостаточностью, пациенты получающие длительный курс противомикробного лечения. Необходимо наблюдать протромбиновое время у пациентов с повышенным риском и вводить экзогенный витамин К в соответствии с показаниями.

Беременность и период лактации

Следует соблюдать осторожность при назначении в период беременности. Применение Споридекс® при беременности и лактации показано лишь в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает возможное негативное влияние на плод.

Споридекс® проникает в грудное молоко, поэтому, при необходимости приема препарата, следует на время прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Споридекс® вызывает головокружение. Это может повлиять на способность управлять автомобилем и машинным оборудованием. Убедитесь в воздействии препарата на ваш организм, перед тем как сядете за руль или займетесь любым другим делом, требующим бдительности.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, дискомфорт в желудке, диарея и гематурия

Лечение: активированный уголь (эффективнее, чем рвота или лаваж), поддержание проходимости дыхательных путей, контроль жизненно важных функций, контроль протромбинового времени.

Гемодиализ или перитонеальный диализ.

Форма выпуска и упаковка

По 50 г порошка помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности вместимостью 100 мл с меткой на флаконе и с завинчивающейся крышкой с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в защищенном от влаги месте.

Приготовленную суспензию хранят в холодильнике при температуре (2 - 8 °С) и используют в течение 10 дней

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Sun Pharmaceutical Industries Ltd

Юридический адрес:

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregoan (E), Mumbai - 400 063, Maharashtra, Индия

Адрес местонахождения производства:

Industrial Area-3

Dewas-455001

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство Sun Pharmaceutical Industries Ltd в РК

г. Алматы, ул. Манаса 32А, БЦ САТ, офис 602

тел.: 8-727-2378450

эл. адрес: regulatory.kz@sunpharma.com

30 получали суспензию Споридекс для приема внутрь, что составило 100%. Препарат был использован согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства. Торговое название – Цефалексин. Лекарственная форма – порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл 100 мл, зарегистрирован на территории РК, РК-ЛС-5-№018820 от 14.11.2017.

Данное лекарственное средство является цефалоспориновым антибиотиком I поколения. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Достаточно устойчив к пенициллазам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, не продуцирующих и продуцирующих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis* (пенициллиноустойчивые штаммы); *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*). Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, псевдомонады др. видов.

Из нашего исследования были исключены дети, имеющие повышенную чувствительность к антибиотикам группы пенициллинов, цефалоспоринов, страдающие хроническими, врожденными заболеваниями, имеющие патологию печени, почек, сердца.

32 ребенка получали Споридекс суспензию вовнутрь, по схеме: дети от 2 до 3 лет – 10 детей по 125 мг/сутки от 2,5 мл до 4,0 мл 2 раза в сутки; дети от 3–5 лет – 22 ребенка от 2,5 мл до 5 мл 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определялась индивидуально в соответствии с проявлениями клинических признаков. У всех больных диагноз респираторного заболевания был верифицирован

на основании типичных клинических проявлений и результатов клинико-лабораторного, рентгенологического обследования и алгоритмов терапии. Эффективность лечения оценивалась врачом через 2–4 и 5–7 дней. Лечение начиналось в первые двое суток от начала заболевания. Продолжительность лечения составила 5–7 дней в зависимости от динамики состояния пациентов.

У наблюдаемых нами детей в основном были клинические проявления острой респираторной инфекции по типу бронхита у 63,8% больных, обструктивного бронхита – 26,4%, острой внебольничной пневмонии – 9,8% пациента. Все пациенты с первых дней проявления болезни получали комплексное лечение. В лечении бронхитов и пневмонии назначали бронхоспазмолитические (сальбутамол, вентолин), муколитические (лазолван, амбробене, амброксол) и другие симптоматические препараты по необходимости.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования нами изучались лечебные возможности Споридекса, его применения и оценивались его эффективность, безопасность, особенности взаимодействия с лекарственными средствами, традиционно используемыми в антибактериальной терапии в детском возрасте. Клиническая оценка эффективности Споридекса основывалась на положительной динамике кашля, физикальных изменений в легких, уменьшения синдрома бронхообструкции. Препарат обладает приятными вкусовыми качествами, что является важным для применения в детской практике. Отмечает-

ся хорошая переносимость и отсутствие аллергических проявлений у детей. Препарат хорошо сочетается с другими лекарствами при комплексном лечении.

В наших наблюдениях мы не выявляли каких-либо побочных или негативных явлений, непосредственно связанных со Споридексом. Не выявлено также отрицательных лекарственных взаимодействий с препаратами, использованными для комплексного лечения бронхолегочных заболеваний у детей.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинико-эпидемиологической эффективности препарата в отношении широкого спектра респираторных заболеваний.

Таким образом, в результате проведенного лечения на 2–3 сутки самочувствие больных с острым простым и обструктивным бронхитами улучшилось, купировались проявления ОРИ, наблюдалось увеличение активности детей и улучшение их эмоционального состояния. Средняя продолжительность курса терапии при пневмонии составила 7,5 дней, при остром бронхите 6,2 дня.

Заключение

Таким образом, лечебный эффект Споридекса по результатам наших наблюдений оценен как отличный у 78% больных, как хороший у 20% и 2% – как удовлетворительный (пациенты с диагностированной пневмонией).

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование Споридекса при лечении нетяжелых бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей как препарат выбора. ■

Список литературы

1. Курманбекова С.К., Нургалиева Ж.Ж., Лобанова Р.П., Абиляжанова Л.Ж. Современные подходы к лечению пневмоний у детей. – Учебное пособие, 2010.
2. Таточенко В.К. Пневмония у детей: диагностика и лечение. – «Лечащий врач», 2008. – №8.
3. Бабак С.Л. Бронхообструктивный синдром: современная парадигма. – «Человек и Лекарство», 2012.
4. Середя Е.В., Лукина О.Ф., Селямзянова Л.Р. «Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей». – «Педиатрия және бала хирургиясы», 2012. – №1. – С. 26–32.

Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии



И.В. Леонтьева – д.м.н., профессор,
гл. научн. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии
ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Гипертрофическая кардиомиопатия – наиболее частая форма кардиомиопатий, встречающаяся в детском возрасте, возникающая при мутации генов, кодирующих белки саркомерного и несаркомерного комплексов. В основу диагностики заболевания положены данные эхокардиографии, выявляющие структурные изменения в сердечной мышце по типу гипертрофии, при этом генез этих изменений остается невыясненным. Причины гипертрофической кардиомиопатии в детском возрасте разнообразны. Большое значение имеет ранняя диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, так, в ряде случаев возможен регресс гипертрофии на фоне ферментозамещающей или иной медикаментозной терапии. В статье представлены клинические (кардиальные и экстракардиальные симптомы) и лабораторные маркеры гипертрофической кардиомиопатии при мутациях генов белков саркомерного комплекса, врожденных нарушениях обмена веществ (гликогенозы, лизосомальная патология, нарушения обмена жирных кислот, митохондриальные заболевания), генетических синдромах (Нунан, LEOPARD, Костелло, сердечно-лице-кожный), нервно-мышечных заболеваниях. Приводятся критерии дифференциальной диагностики генетических форм гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии миокарда у спортсменов.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, этиология, синдромальные формы, врожденные нарушения обмена веществ, митохондриальные кардиомиопатии, мышечные дистрофии, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, гипертрофия миокарда у спортсменов.

I.V. Leontyeva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common form of cardiomyopathy, occurring in childhood, occurring when a gene is mutated that encodes proteins of sarcomeric and non-sarcomeric complexes. The diagnosis of the disease is based on the data of echocardiography, revealing structural changes in the heart muscle according to the type of hypertrophy, while the genesis of these changes remains unclear. The causes of hypertrophic cardiomyopathy in childhood are diverse. Of great importance is the early diagnosis of metabolic forms of hypertrophic cardiomyopathy, so in some cases regress of hypertrophy is possible against the background of enzyme-substitution or other drug therapy. The article presents a clinical (cardiac and extracardiac symptoms) and laboratory markers of hypertrophic cardiomyopathy with mutations of genes of proteins of the sarcomeric complex, congenital metabolic disorders (glycogenoses, lysosomal pathology, fatty acid metabolism disorders, and mitochondrial diseases), genetic syndromes (Noonan, LEOPARD, Costello, cardio-fascial-cutaneous), neuromuscular diseases. The criteria for differential diagnosis of genetic forms of hypertrophic cardiomyopathy and myocardial hypertrophy in athletes are presented.

Keywords: children, hypertrophic cardiomyopathy, etiology, syndromal forms, congenital metabolic disorders, mitochondrial cardiomyopathy, muscular dystrophies, syndromes Noonan, LEOPARD, Costello, myocardial hypertrophy in athletes.

Согласно современным представлениям, под гипертрофической кардиомиопатией понимают заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого желудочка, не связанной с повышением нагрузки давлением [1]. Основными морфологическими критериями заболевания являются гипертрофия миокарда асимметричного или симметричного характера с обязательной гипертрофией межжелудочковой перегородки, уменьшение полости левого желудочка; возможна дилатация предсердий, выраженные нарушения диастолической функции, развитие в систолу градиента давления в выходном тракте левого и/или правого желудочка. Распространенность гипертрофической кардиомиопатии достаточно высока. Так, по данным популяционного эхокардиографического скрининга, среди взрослых лиц молодого возраста (от 25 до 35 лет) она составляет 1 на 500. Заболевание чаще встречается у мужчин [1, 2]. По

результатам эпидемиологических исследований, проведенных среди детского населения в различных странах, ежегодная частота случаев заболевания у детей колеблется от 0,3 до 0,5 на 100 000 [3, 4]. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее коварной формой кардиомиопатий в детской практике, так как в течение долгого времени может протекать бессимптомно, в связи с чем плохо диагностируется, и в такой ситуации внезапная смерть становится ее первым и последним проявлением [5, 6].

Остается дискуссионным вопрос о первичности и вторичности различных форм гипертрофической кардиомиопатии. Так, американская классификация кардиомиопатий разделяет их на первичные и вторичные формы. При этом к первичной гипертрофической кардиомиопатии относят заболевание, при котором сердце является единственным вовлеченным органом, а кардиомиопатию, развивающуюся при нарушениях обмена веществ, генетических синдромах и нервно-мышечных заболеваниях, относят к вторичным, или специфическим формам болезни [2]. В то же время Европейская классификация определяет гипертрофическую кардиомиопатию на основании специфических морфологических и функциональных критериев, вне зависимости от наличия внесердечных проявлений, затем разделяет ее на две большие группы: семейные/генетические и несемейные/негенетические состояния [7]. Первая группа включает заболевания, обусловленные мутациями генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, и наследственные подтипы кардиомиопатии, ассоциированные с врожденными нарушениями обмена веществ, нервно-мышечными заболеваниями, генетическими синдромами. К несемейным/негенетическим формам относят гипертрофическую кардиомиопатию, если она не выявляется у других членов семьи (на основании анализа семейного анамнеза и клинической оценки). Указанные формы разделяются на идиопатические, причина которых неизвестна, и при-

обретенные, при которых дисфункция желудочков служит осложнением какого-либо заболевания, а не его проявлением.

Основным методом диагностики гипертрофической кардиомиопатии является эхокардиография, этим исследованием исключаются пороки сердца, но причина возникновения заболевания требует уточнения. Этиология гипертрофической кардиомиопатии разнообразна, особенно в детском возрасте. Она может возникать при генетической патологии кардиомиоцитов, при наследственных заболеваниях обмена веществ, генетических синдромах с полиорганным вовлечением, нервно-мышечных заболеваниях [3, 8], а также может развиваться вследствие спортивного перенапряжения и артериальной гипертензии [9]. Такой широкий круг причин гипертрофии миокарда требует в каждом конкретном случае установления истинной этиологии процесса, так как от этой информации зависит тактика ведения пациентов.

Мутации генов, кодирующих белки сердечного саркомера, как причина гипертрофической кардиомиопатии. Наиболее частой причиной изолированной (первичной) гипертрофии миокарда являются мутации белков, кодирующих различные компоненты сердечного саркомера, наследование этих состояний – аутосомно-доминантное [10, 11]. Большинство (50–60%) взрослых больных с гипертрофической кардиомиопатией имеют мутацию одного из генов белков сердечного саркомера. Установлены 14 генов (более 200 мутаций) белковых компонентов сердечного саркомера, дефекты которых наблюдаются у больных с гипертрофической кардиомиопатией. К ним относятся мутации генов бета-миозина тяжелой цепи (MYH7), миозинсвязывающего белка С (MYBPC3), сердечного тропонина Т (TNNT2), тропонина I (TNNI3), альфа-тропомиозина (TPM1), альфа-сердечного актина (ACTC), сенциального миозина легких цепей (MYL3), регуляторного миозина легких цепей (MYL2), сердечного тропонина С

(TNNC1), альфа-миозина тяжелой цепи (MYH6) и титина (TTN).

Наиболее часто наблюдаются мутации гена бета-миозина тяжелых цепей – в 30–50% семей пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. К настоящему времени известно более 40 различных мутаций этого гена, которые определяют выраженность гипертрофии и прогноз болезни. Так, «неблагоприятные» мутации (например, R719Q и R403Q) часто ведут к большей выраженности гипертрофии левого желудочка, чем другие мутации с благоприятным прогнозом. Однако данная закономерность прослеживается не всегда. У членов одной и той же семьи с одинаковой мутацией выраженность клинических проявлений может широко варьировать [10, 11].

Мутации генов тропонина Т (TNNT2), тропонина I (TNNI3) приводят к возникновению гипертрофической кардиомиопатии в 5–15% случаев, по данным разных исследований. Идентификация мутации указанных генов имеет большое клиническое значение, так как при этом наблюдается достаточно благоприятное течение заболевания, отмечается слабая выраженность гипертрофии, но высок риск внезапной смерти [10, 11]. Мутации гена TPM1 связаны со значительной частотой развития дилатации левого желудочка в поздней стадии заболевания и смерти как внезапной, так и от сердечной недостаточности [11].

Возраст манифестации заболевания при гипертрофической кардиомиопатии вследствие дефекта генов, кодирующих белки саркомерного комплекса, варьирует. Так, ранняя манифестация более характерна для мутаций в гене миозина тяжелых цепей. В других случаях дебют заболевания часто приходится на пубертатный период, в момент интенсивного роста ребенка. При гипертрофической кардиомиопатии, причиной которой является мутация гена, кодирующего тропонин Т или С-связывающий белок, манифестация возможна после 21 года [12]. Следует подчеркнуть, что генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности. Уста-

Таблица 1. Гены несаркомерного комплекса, вызывающие различные формы гипертрофической кардиомиопатии

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Alpha-glucosidase	GAA	17q25	Аутосомно-рецессивное	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Glycogen debranching enzyme	GDE	1p21	То же	Гликогеноз IIIа типа (болезнь Кори-Фербеса)
Alpha-galactosidase	GLA	Xq22	X-сцепленное	Болезнь Фабри
Frataxin	FRDA	9q	Аутосомно-рецессивное	Атаксия Фридрейха
Transthyretin I	TTR	18q11	Аутосомно-доминантное	Амилоидоз I типа
Protein kinase, AMP-activated, noncatalytic, gamma-2	PRKAG2	17q25	То же	Гипертрофия левого желудочка, синдром WPW, нарушение проведения
Lysozyme associated membrane protein 2	LAMP2	Xq24	X-сцепленное	Болезнь Данона

Примечание. Синдром WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

новлено, что у пациентов, имеющих несколько патологических мутаций, наблюдается более тяжелое течение заболевания и худший прогноз [13].

У 5–10% пациентов причиной гипертрофической кардиомиопатии являются другие генетические заболевания – наследственные нарушения обмена веществ, нервно-мышечные болезни и генетические синдромы [1, 13].

Метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии. Гипертрофическая кардиомиопатия часто служит составляющей метаболических заболеваний, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов нарушенного метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [1, 14].

В ранних исследованиях показано, что врожденные нарушения обмена веществ могут быть причиной развития кардиомиопатий в 5% случаев [8]. В настоящее время приводятся данные о более высокой распространенности – 26% случаев [15]. Прогноз течения гипертрофической кардиомиопатии значительно хуже при метаболической природе болезни, смертность в этой группе пациентов за двухлетний период наблюдения достигает 57% по сравнению с

2% при первичной форме [16]. Определение метаболической этиологии гипертрофической кардиомиопатии уже на первом году жизни больного ребенка имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии и своевременного медико-генетического консультирования [8, 15]. Следует подчеркнуть, что в случае поздней диагностики кардиомиопатий, имеющих метаболическую этиологию, прогноз резко ухудшается. Основные гены, вызывающие метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии, представлены в табл. 1.

Гликогенозы – наиболее частая метаболическая причина гипертрофической кардиомиопатии, согласно данным педиатрического регистра кардиомиопатий [8, 17]. Мутация в гене PRKAG2 (γ_2 -субъединица аденозинмонофосфат-активирующей протеинкиназы), расположенного на длинном плече хромосомы 7, является причиной развития гликоген-ассоциированной кардиомиопатии, или изолированного гликогеноза сердца. При данном заболевании гликоген откладывается преимущественно в миокарде [18]. Характерна диффузная гипертрофия левого и правого желудочков, правого предсердия, при этом степень гипертро-

фии умеренная (менее 20 мм). Часто выявляется выраженная брадикардия за счет синдрома слабости синусового узла, характерен феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Экстракардиальные проявления отсутствуют, возможна легкая задержка умственного развития [18, 19]. Кардиомиопатия на фоне мутации в гене PRKAG2 составляет 1% среди всех случаев гипертрофической кардиомиопатии [19].

Болезнь Данона. Мутации гена лизосом-ассоциированного мембранного протеина (LAMP2) служат причиной развития гликогеноза IIb типа (псевдоПомпе с нормальной кислотной мальтазой), получившего название болезни Данона. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов дегградации лизосомального содержимого в цитоплазму. При этом в кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, содержащие продукты дегградации содержимого лизосом, в том числе большое количество гликогена. Заболевание наследуется доминантно, сцеплено с хромосомой X [20]. Клинические проявления характеризуются типичной триадой: кардиомиопатия (основное клини-

ческое проявление), скелетная миопатия и отставание в умственном развитии [20, 21]. По клиническим проявлениям кардиомиопатия при болезни Данона практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, возникающей на фоне мутации генов белков саркомерного комплекса. Характерна концентрическая экстремально выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина стенок достигает 50 мм) в сочетании с выраженной систолической дисфункцией [22]. Заболевание отличается неблагоприятным прогрессирующим течением с высокой вероятностью развития внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Важным ЭКГ-маркером является синдром WPW, способствующий возникновению нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий. Возможны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий [22]. Болезнь Данона должна быть заподозрена при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома WPW с экстракардиальными симптомами: скелетная миопатия, отставание в умственном развитии и лабораторные маркеры (повышение уровня трансаминаз и креатинкиназы). Диагноз должен быть верифицирован данными генетического анализа.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии. Заболевание возникает при наследственном дефиците фермента кислой альфа-1,4-гликозидазы (кислой мальтазы), который осуществляет гидролиз гликогена и других олигосахаридов до свободной глюкозы. Морфологические проявления включают диффузную вакуолизацию миокарда с накоплением гликогена, в том числе и в области проводящей системы сердца. Депозиты гликогена также откладываются в гладкомышечных клетках, эндотелии, в скелетных мышцах и печени. В зависимости от времени появления симптоматики выде-

ляют инфантильную, юношескую и взрослую формы. Заболевание преобладает у лиц мужского пола [23, 24]. Поражение сердца нередко развивается еще во внутриутробном периоде, что может привести к внутриутробной смерти плода из-за тяжелой сердечной недостаточности (водянка плода). При инфантильной форме кардиомиопатия манифестирует в возрасте 2–7 мес., отмечается резкое увеличение размера сердца, у 20% пациентов – выраженный фиброэластоз эндокарда. В других случаях заболевание проявляется гипертрофической кардиомиопатией, чаще симметричной концентрической, реже – асимметричной с преимущественной гипертрофией межжелудочковой перегородки, может сопровождаться обструкцией выходных трактов желудочков (чаще левого) [23, 24].

ЭКГ-критериями являются экстремально высокий вольтаж комплексов QRS, гипертрофия правого предсердия, левожелудочковая или бивентрикулярная гипертрофия миокарда, узкие и глубокие зубцы Q в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆, нарушения реполяризации в виде депрессии, реже подъема сегмента ST и симметричной инверсии зубца T в I, II и левых грудных отведениях [24, 25]. Возможны нарушения сердечного ритма и проводимости, синдром WPW, укорочение интервала P–R (до 0,04–0,08 с.) предрасполагает к суправентрикулярной тахикардии. Могут обнаруживаться признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. В ряде случаев начало болезни у новорожденных проявляется патологической брадикардией или суправентрикулярной тахикардией [26]. Смерть больных наступает из-за сердечной декомпенсации или внезапно [24].

Ведущими экстракардиальными проявлениями при инфантильной форме являются генерализованная мышечная гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, затруднение дыхания, гепатомегалия, макроглоссия [23, 24]. Лабораторные критерии диагностики: значительное повышение уровня креатин-фосфокиназы в крови, сни-

женное содержание кислой альфа-1,4-гликозидазы в сухих пятнах крови, выявление мутаций гена GAA [23, 24]. Сообщены положительные результаты лечения детей с болезнью Помпе путем применения ферментозамещающей терапии (рекомбинантная кислая альфа-гликозидаза) [27].

Гликогеноз III типа (болезнь Кори/Форбеса, Cori's/Forbes disease) также может быть причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая обычно носит симметричный, концентрический необструктивный характер, реже развиваются обструктивные формы [28]. Поражение сердца наблюдается более чем у 60% пациентов, в детском возрасте заболевание длительно протекает субклинически, прогрессируя с возрастом. На ЭКГ имеют место признаки гипертрофии левого желудочка, нарушение процесса реполяризации, незначительное укорочение интервала P–R [28], возможны эпизоды желудочковой тахикардии [29]. По данным рентгенографии возможно умеренное увеличение тени сердца, магнитно-резонансная томография выявляет распространенный миокардиальный фиброз. Экстракардиальными симптомами заболевания, возникающими на первом году жизни, являются гепатомегалия и задержка психомоторного развития, затем в клинической картине начинают доминировать миопатические признаки (мышечная гипотония, слабость дистальной мускулатуры, мышечные атрофии). Характерны повторные респираторные инфекции, склонность к ожирению. Могут определяться ксантомы на локтях, коленях, ягодицах, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз в крови, гипогликемические кризы [28].

Лабораторными маркерами служат гипогликемия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, увеличение уровня печеночных трансаминаз, креатининкиназы. Уровень глюкозы в крови после введения глюкагона не повышается, но толерантность к галактозе и фруктозе сохранена. Степень биохимических изменений достоверно коррели-

рует с тяжестью кардиомиопатии. В биоптатах мышц и печени обнаруживается перегрузка клеток гликогеном, снижение уровня амило-1,6-глюкозидазы при нормальном содержании кислой мальтазы, вторичное снижение активности глюкозо-6-фосфатазы или фосфо-риказы [28, 29].

Болезнь Андерсона-Фабри относится к лизосомальной патологии, вызванной генетически детерминированным дефицитом лизосомального фермента тригексозилцерамид-альфа-галактозидазы, следствием чего служит накопление в тканях галактозилцерамида. Встречается у 1% взрослых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [30]. Гипертрофическая кардиомиопатия является одним из основных проявлений болезни Фабри. Чаще встречается необструктивная симметричная форма, реже – обструктивная форма с обструкцией 1–2-й степени [30, 31]. Вначале преобладает диастолическая дисфункция, в дальнейшем часто возникает снижение систолической функции с развитием левожелудочковой сердечной недостаточности [30]. Возможна гипертрофия не только левого, но и правого желудочка [32]. Аккумуляция гликофинголипидов в гладких мышечных клетках и эндотелии сосудистой стенки приводит к значительному снижению коронарного кровотока и миокардиального резерва [33]. Нарушения ритма и проводимости проявляются различными вариантами гетеротопных аритмий. Часто возникает слабость синусового узла с развитием симптомной брадикардии, мерцания-трепетания предсердий; при поражении атриовентрикулярного соединения развивается поперечная атриовентрикулярная блокада. Нарушения сердечного ритма и проводимости создают условия для возникновения синдрома внезапной смерти [34].

Экстракардиальные проявления часто предшествуют развитию кардиальных нарушений. Нередко первыми симптомами являются парестезии (болезненность и жжение) в руках и ногах. Характерны кожные

изменения по типу ангиокератом на ягодицах, в области пупка, паха, на губах и пальцах рук, помутнение роговицы; у 1/3 детей наблюдается суставной синдром. Часто возникает поражение почек, дебютирующее с протеинурии, быстро развивается почечная недостаточность. Характерна симптоматическая реноваскулярная артериальная гипертензия [30].

Диагностика болезни Фабри основывается на определении альфа-галактозидазной активности в лейкоцитах или культивированных кожных фибробластах. Диагноз верифицируется по данным молекулярно-генетической диагностики. Своевременное назначение ферментозамещающей терапии (agalsidase alfa) существенно улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [35].

Мукополисахаридозы. Гипертрофическая кардиомиопатия возникает при мукополисахаридозах вследствие нарушения обмена кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный концентрический характер, степень гипертрофии умеренная, как правило, не превышает 15 мм, часто сочетается с клапанными пороками сердца и нарушениями ритма за счет отложения продуктов метаболизма как в кардиомиоцитах, так и в клетках проводящей системы и клапанного аппарата [36]. Гипертрофическая кардиомиопатия наблюдается при мукополисахаридозах I, II, III, IV и VII типов. Заболевание диагностируют на основании характерного фенотипа; подтверждают диагноз биохимическими маркерами (в том числе исследованием ключевых ферментов) и генетическим тестированием. Своевременная диагностика важна для раннего назначения ферментозамещающих препаратов, что значительно улучшает прогноз [37].

Амилоидоз относится к инфильтративным формам гипертрофической кардиомиопатии вследствие отложения амилоида в стенках сердца. В соответствии с химической структурой амилоида выделяют AL-амилоид, состоящий из легких

цепей иммуноглобулинов [38]. Семейный амилоидоз (ATTR) является результатом мутации в гене TTR, ответственном за синтез молекулы транстиретина. Скопления амилоида в межклеточном пространстве, а также периваскулярно приводят к атрофии мышечных волокон, в результате чего теряется эластичность миокарда, нарушается функция диастолического расслабления, возникает увеличение предсердий. Характерна выраженная концентрическая гипертрофия миокарда левого и правого желудочков с неоднородной экзогенной структурой, умеренным снижением амплитуды движения миокарда левого желудочка, утолщение межпредсердной перегородки, увеличение объема предсердий. ЭКГ-маркером является выраженное снижение вольтажа комплекса QRS [38–40]. Данные магнитно-резонансной томографии подтверждают симметричную концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка с неочетливым диффузным накоплением контраста в отсроченную фазу, а также утолщение стенок предсердий. Окончательный диагноз должен быть подтвержден по данным эндомикардиальной биопсии [38, 39].

Острый миокардит в ряде случаев может сопровождаться гипертрофией стенок левого желудочка, однако причиной утолщения миокарда в таком случае является отек. Заболевание диагностируется на основании характерной клинической картины, снижения систолической функции и выявления отека стенок миокарда по данным магнитно-резонансной томографии [41].

Нарушения карнитинового обмена и/или врожденные нарушения метаболизма жирных кислот также являются частой причиной метаболитических форм гипертрофической кардиомиопатии. Дефекты трансмембранного транспорта жирных кислот – подгруппа заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов (карнитинпальмитилтрансферазы I и II, карнитинацилкарнитин-транслоказа), осуществляющих перенос соединений

карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитины) в митохондриях. Нарушения окисления жирных кислот включают несколько форм аутосомно-рецессивно наследуемых заболеваний, обусловленных дефектами ферментов, принимающих участие в митохондриальном β -окислении: ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной, средней, короткой цепью и др. Заболевания характеризуются полиморфизмом клинической картины. Выделяют ранние и поздние формы, отличающиеся по тяжести клинических проявлений [42]. Поражение сердца при дефектах трансмембранного транспорта жирных кислот проявляется с рождения в виде гипертрофии левого желудочка или бивентрикулярной гипертрофии, реже возможно развитие дилатационной кардиомиопатии с низкой сократительной способностью миокарда. Часто регистрируются нарушения ритма сердца [43].

Для рано манифестирующего дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью характерно формирование гипертрофической кардиомиопатии в сочетании со сниженной контрактильной способностью и нарушениями сердечного ритма, что может приводить к внезапной сердечной смерти [43, 44]. Экстракардиальными проявлениями заболевания являются гипотония, вялость, сонливость, судороги, дыхательные расстройства, нарушение стула, Рейе-подобный синдром, поражение печени, печеночная энцефалопатия. Своевременное назначение заместительной терапии позволяет корригировать биохимические нарушения и способствует регрессии гипертрофии миокарда [42]. Лабораторными маркерами являются гипокетотическая гипогликемия, ацидоз, повышение активности трансаминаз и креатинкиназы, иногда гипераммониемия. Для уточнения причины нарушений необходимо определение свободного карнитина и ацилкарнитинов в комбинации с оценкой наличия или отсутствия дикарбоксильной ацидурии, которая служит признаком нарушения окисления

жирных кислот. При отсутствии дикарбоксильной ацидурии необходимо исключать системный дефицит карнитина или дефект карнитинзависимого транспорта жирных кислот [42]. Для верификации диагноза требуется проведение молекулярно-генетической диагностики.

Митохондриальная патология. Гипертрофическая кардиомиопатия является частым (40%) проявлением митохондриальных заболеваний. С митохондриальными кардиомиопатиями ассоциированы точковые мутации митохондриальных генов транспортных РНК: МТТЛ1 (3243А>G, 3260А>G, 3303С>Т), МТТК (8344А>G, 8348А>G, 8363А>G), МТТІ (4269А>G, 4295А>G, 4300А>G, 4317А>G, 4320С>Т), МТТG (9997Т>С), МТТЛ2 (12297Т>С), МТТТ (15923А>G), а также мутации митохондриальных генов белков дыхательной цепи: МТАТР6 (8528Т>С), МТАТР8 (8993Т>С), мутации гена цитохрома b МТСУВ (14849Т>С, 15498G>A). Мутации около 30 генов ядерной ДНК также могут быть причиной развития митохондриальной кардиомиопатии – изолированной (реже) или в структуре полисистемного заболевания. Для генетического подтверждения диагноза используют панели генов или прибегают к экзомному секвенированию [45–48].

В большинстве случаев митохондриальная кардиомиопатия характеризуется ранним дебютом [46, 47]. Она может возникать на фоне классических митохондриальных синдромов (например, MELAS), синдромов Сенгерса, Барта. Митохондриальная гипертрофическая кардиомиопатия представлена преимущественно симметричной формой, возможно быстрое прогрессирование с развитием дилатации и систолической дисфункции. Наблюдаются нарушения в проводящей системе и синдром предвозбуждения желудочков. Высока частота случаев внезапной сердечной смерти [45–47].

При синдроме Сенгерса (дефект гена AGK) гипертрофическая кардиомиопатия сочетается с миопатическим синдромом, низкой пере-

носимостью физической нагрузки, врожденной катарактой и лактацидозом [48]. При дополнительном обследовании могут быть выявлены деплеция митохондриальной ДНК, феномен RRF («рваные» красные волокна) в мышце.

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия – лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды). Изменения со стороны сердца возникают у 38% пациентов. Характерна концентрическая (симметричная) гипертрофическая кардиомиопатия. Особенностью гипертрофической кардиомиопатии являются раннее развитие миокардиальной дисфункции диффузного гипокинеза, возможности дальнейшей трансформации в дилатационную кардиомиопатию [49]. Реже описаны варианты асимметричной гипертрофической кардиомиопатии с нормальной систолической функцией. Характерными являются нарушения сердечного ритма: предсердный ритм, суправентрикулярная экстрасистолия от единичной до аллоритмии по типу бигемении, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) [50].

Экстракардиальные клинические симптомы – судороги, рецидивирующая головная боль, рвота, анорексия, непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, снижение интеллекта, миопатический симптомокомплекс, признаки периферической невропатии. По данным мышечной биопсии, характерен выраженный феномен RRF [49].

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, «рваные» красные мышечные волокна) наиболее часто возникает при точковой мутации в позиции 8344А>G в гене МТТК tРНК лизина [51]. Изменения со стороны сердца сходны с таковыми при синдроме MELAS, характеризуются симметричной гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной систолической дисфункцией и быстрой трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с формированием застойной сердечной недостаточности. Характерны нарушения сердеч-

Таблица 2. Гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Фенотип
Protein-tyrosine phosphatase non-receptor-type 11	PTPN11	12q24	Аутосомно-доминантное	Синдромы Нунан, LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Kirsten rat sarcoma viral oncogen homolog	KRAS2	12q12.1	То же	Синдромы Нунан, LEOPARD
Son of sevenless homolog 1	SOS1	2p22-p21	То же	Синдром Нунан
V-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B1	BRAF1	7q34	То же	Синдромы LEOPARD, сердечно-лице-кожный (CFC)
Mitogen-activated protein kinase kinase 1,2	MAP2K1 MAP2K2	15q21 7q32	То же	Сердечно-лице-кожный синдром (CFC)
V-HA-RAS Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog	HRAS	11p15.5	То же	Синдром Костелло

ного ритма и проводимости. Часто встречается синдром WPW, желудочковые тахикардии, что создает предпосылки для возникновения жизнеугрожающих состояний [52].

Экстракардиальными симптомами, доминирующими в клинической картине, являются миоклонус-эпилепсия, атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость. С этих же симптомов заболевание может манифестировать. При компьютерной томографии головного мозга выявляются множественные церебральные инфаркты [51, 52].

NARP-синдром (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит) обусловлен точковой мутацией 8993T>G или 8993T>C в гене MTATP6. Поражение сердца характеризуется гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с выраженной миокардиальной дисфункцией, что приводит к возникновению сердечной недостаточности. Основные экстракардиальные проявления заболевания – периферическая нейропатия, атаксия, пигментный ретинит, сенсоневральная тугоухость, когнитивные нарушения [53].

Важное значение для диагностики митохондриальной патологии имеют биохимические показатели: увеличение в плазме крови уровня лактата и пирувата, высокое соотношение лактат/пируват, повышение активности лактатдегидрогеназы. Информативным для диагностики может быть гистохимическое исследование

мышечного биоптата. Характерно увеличенное количество мышечных волокон типа RRE, субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция [54], снижение активности митохондриальных ферментов.

Синдром Барта возникает при дефекте гена TAZ, наследуется X-сцепленно рецессивно. Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры и функций митохондрий. При синдроме Барта кардиомиопатия манифестирует с первых недель/месяцев жизни, иногда пренатально. Чаще развивается дилатационная, реже – гипертрофическая форма. Характерными экстракардиальными симптомами являются задержка физического развития, выраженный миопатический синдром, нейтропения. Биохимическим маркером является высокая почечная экскреция 3-метилглутаконовой кислоты, отражающая вовлечение в патологический процесс внутренней митохондриальной мембраны. Возможен вторичный дефицит карнитина. Применение левокарнитина уменьшает степень гипертрофии миокарда [55].

Синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии. Большое количество генетических

синдромов сопровождается кардиомиопатией, на их долю приходится около 10% случаев гипертрофической кардиомиопатии в детской практике. Для синдромальных форм характерна ранняя манифестация заболевания, начиная уже с первых месяцев жизни. У детей с синдромами Нунан и LEOPARD отмечены наиболее высокие показатели смертности [56]. В табл. 2 представлены основные гены, вызывающие синдромальные формы гипертрофической кардиомиопатии.

Синдром Нунан является наиболее частой причиной гипертрофической кардиомиопатии, которая выявляется у 90% пациентов с этим синдромом. Гипертрофия локализуется не только в левом, но и в правом желудочке, характерна обструкция выходного тракта левого желудочка, что часто сочетается с пульмональным стенозом [56]. Типичные экстракардиальные проявления – лицевой дисморфизм, низкорослость, скелетные мальформации. В половине случаев синдром Нунан обусловлен мутацией в гене PTPN11, который кодирует RAS-митогенактивирующую протеинкиназу (RAS-MARK). В последних исследованиях показано, что другая форма генетического дефекта RAS-MARK приводит к ассоциации клинических проявлений синдрома Нунан с множественными лентиго и другими нарушениями. Ранее эта патология классифицировалась как

синдром LEOPARD (лентиго, электрокардиографические аномалии, гипертелоризм, пульмональный стеноз, нарушение гениталий, умственная отсталость и глухота) [57]. Гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD чаще носит асимметричный характер, преобладают обструктивные формы [58].

Синдром Костелло встречается с частотой 1:1 000 000. Экстракардиальными проявлениями служат задержка психоречевого развития, макроцефалия, короткая шея, грубые черты лица, аномалии пальцев, папилломы, курчавые волосы, вялая, легко растяжимая кожа, гиперкератоз, множественные стигмы дизэмбриогенеза. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов, чаще носит симметричный характер, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка, приводящая к внезапной сердечной смерти в периоде новорожденности [59].

Сердечно-лице-кожный синдром (cardio-fascio-cutaneous syndrome, CFC) генетически гетерогенен, обусловлен мутациями в генах BRAF1, MAP2K1, MAP2K2. Характерны выраженные проявления дисморфизма: большой размер головы, раскосые глаза, редкие брови, вьющиеся волосы, ихтиоз. Часто наблюдаются задержка роста и психомоторного развития, нарушение строения пальцев рук и ног. Гипертрофическая кардиомиопатия выявляется у 1/3 пациентов. Отмечен широкий клинический полиморфизм – от умеренной гипертрофии до быстрого прогрессирования с развитием систолической дисфункции и рефрактерной сердечной недостаточности. В ряде случаев встречается асимметричная обструктивная форма, которая требует проведения хирургического вмешательства – миоэктомии [60].

Нервно-мышечные заболевания составляют 10% в структуре всех форм гипертрофической кардиомиопатии [1, 61].

Атаксия Фридрейха наиболее часто сочетается с гипертрофической кардиомиопатией. Заболевание

Таблица 3. Экстракардиальные маркеры, позволяющие уточнить этиологию гипертрофических кардиомиопатий (по Rappizzi С. и соавт. в модификации [64])

Симптом «RED FLAG»	Диагноз
Парестезии, нарушения чувствительности	Болезнь Андерсона-Фабри Амилоидоз
Кистевой туннельный синдром	Амилоидоз
Мышечная слабость	Митохондриальная патология Гликогенозы Атаксия Фридрейха Мышечная дистрофия Синдром Барта Болезнь Помпе
Птоз век	Митохондриальная патология синдрома Нунан, Leopard
Трудности в обучении, задержка умственного развития	Митохондриальная патология Нунан, LEOPARD, Костелло синдромы Болезнь Данона
Лентиго, пятна кофе с молоком	Нунан, LEOPARD синдромы
Ангиокератома	Болезнь Андерсона-Фабри
Сенсоневральная тугоухость	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона-Фабри LEOPARD синдром Болезнь Рефсума
Нарушения зрения	Митохондриальная патология Болезнь Андерсона-Фабри Амилоидоз Болезнь Данона Мукополисахаридозы
Нарушения походки	Атаксия Фридрейха Мышечная дистрофия
Миопатия, гипотония, отставание в физическом развитии, нейтропения	Синдром Барта
Черепно-лицевая дизморфия	Сердечно-лице-кожный синдром Костелло синдром Мукополисахаридозы

возникает на фоне мутации гена фратаксина, наследуется аутосомно-рецессивно. Характерно поражение сердца по типу концентрической гипертрофии левого желудочка, возможна трансформация гипертрофии в дилатацию левого желудочка со снижением систолической функции. Экстракардиальными проявлениями служат атаксия, мышечная гипотония, нарушения опорно-двигательной системы (сколиоз, деформация стоп), возможно изменение почерка, дизартрия. Наблюдается снижение слуха и зрения. Лечение с использованием антиоксиданта иде-

бена может уменьшить степень гипертрофии миокарда и вызвать положительную динамику со стороны экстракардиальных проявлений [62].

Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса – генетически неоднородное заболевание, связанное с дефектами в гене эмерина (EMD) – наследование X-сцепленное рецессивное или в гене ламина А/С (LMNAA/c) – наследование аутосомно-доминантное. Поражение сердца возможно, как по дилатационному, так и по гипертрофическому фенотипу. Гипертрофическая

Таблица 4. Лабораторные маркеры для дифференциальной диагностики этиологии гипертрофических кардиомиопатий

Биохимические нарушения	Диагноз
Повышение в плазме уровня лактата, аланина, пролина	Митохондриальная патология
Повышение в моче уровня 3-метилглутаконовой кислоты	Синдром Барта
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и C _{14:1} ацилкарнитина	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью
Гипогликемия, повышение уровня креатинкиназы и C ₁₀ -C ₁₄ ацилкарнитинов	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью
Гипогликемия, ацидоз, гипераммониемия, низкий уровень свободного карнитина, повышение уровня C ₁₆ -C ₁₈ ацилкарнитинов	Дефицит карнитин пальмитоил-трансферазы II
Гипокетонемическая гипогликемия в комбинации с высокими значениями инсулина	Синдром Беквита-Видемана
Снижение активности кислой альфа-глюкозидазы	Гликогеноз II типа (болезнь Помпе)
Повышения уровня фитановой кислоты	Болезнь Рефсума
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности альфа-L-идуронидазы	Мукополисахаридоз I типа
Повышение экскреции гликозаминогликанов, снижение активности идуронатсульфатазы	Мукополисахаридоз II типа

кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникает атриомегалия. Характерны тяжелые нарушения ритма (трепетание предсердий, желудочковые тахикардии) и нарушения проводимости (синдром слабости синусового узла, блокада ножек пучка Гиса), тромбоэмболические проявления, клапанная дисфункция, высок риск внезапной смерти. Экстракардиальными симптомами являются мышечная слабость, мышечные контрактуры, невозможность сгибания шеи, синдром ригидной спины, лордоз поясничного отдела позвоночника, контрактуры локтевых суставов [63].

Болезнь Рефсума – наследственная мотосенсорная нейропатия IV типа, относится к группе пероксисомных заболеваний. В основе заболевания – отсутствие кислой альфа-гидроксилазы фитановой кислоты (ген РНУН) вследствие чего повышается уровень фитановой кислоты. Гипертрофическая кардиомиопатия носит симметричный характер, часто возникают нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала Q-T. Отличительные особенности, атаксия, хроническая полинейропатия дистальных отделов, пигментный ретинит, ихтиоз, глухота [1].

Дифференциальная диагностика генетических форм гипертрофической кардиомиопатии. Для установления этиологии кардиомиопатии наибольшее значение имеет анализ сопутствующих экстракардиальных проявлений и лабораторных маркеров (табл. 3, 4). Эти симптомы обозначаются в англоязычной литературе как «RED FLAG» («красный флаг»).

Негенетические формы гипертрофии миокарда у детей связаны с эндокринной патологией (ожирение, сахарный диабет у матери), синдромом спортивного перенапряжения.

Эндокринная патология матери (сахарный диабет), сопровождающаяся увеличенным уровнем материнского инсулиноподобного фактора роста, способствует развитию гипертрофии миокарда у новорожденных детей, при этом возможно ее спонтанное нивелирование в возрасте 3–6 мес. [65].

Гипертрофия миокарда у спортсменов. Интенсивные тренировки спортсменов часто вызывают функциональные и структурные изменения в сердечной мышце в виде утолщения сердечной мышцы. В этом случае гипертрофия миокарда носит компенсаторный адаптационный

характер. Наиболее часто гипертрофия миокарда развивается при занятиях циклическими видами спорта, особенно у лиц, занимающихся легкой атлетикой (бег на длинные дистанции), плаванием, велогонками [9, 66]. Основными критериями, помогающими в дифференциальной диагностике гипертрофии миокарда у спортсменов, является симметричный характер гипертрофии, при которой толщина межжелудочковой перегородки не превышает 12–13 мм (при гипертрофической кардиомиопатии она, как правило, более 16 мм). На ЭКГ, в отличие от первичной гипертрофической кардиомиопатии, редко выявляются глубокие Q-зубцы и отрицательные T-зубцы.

Размер полости левого желудочка у спортсменов нормальный, в то время как при гипертрофической кардиомиопатии он уменьшен. Нарушения диастолической функции (гипертрофический, псевдонормальный или рестриктивный типы) характерны для гипертрофической кардиомиопатии и отсутствуют при спортивном сердце. Очень важны для дифференциальной диагностики данные кардиопульмонального нагрузочного теста – пик потребления кислорода у спортсменов обычно более 50 мл/кг/мин., или 120% от нормы. Наиболее информативным

дифференциально-диагностическим критерием является уменьшение степени гипертрофии на 2–5 мм после прекращения интенсивных физических нагрузок [9, 66]. Ранняя диагностика гипертрофии миокарда у спортсменов крайне важна, так как позволяет рекомендовать уменьшить уровень физической нагрузки, что имеет значение для профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания и возникновения внезапной сердечной смерти.

Заключение

Этиология гипертрофической кардиомиопатии очень разнообразна, особенно в детском возрасте.

Для гипертрофической кардиомиопатии, возникающей в случае

наличия мутаций в генах сердечного саркомера, характерно изолированное поражение сердца, семейный характер патологии. Дифференциальная диагностика со спортивной гипертрофией миокарда представлена выше, при этом основное значение имеет умеренная степень гипертрофии и ее регресс при уменьшении уровня физических нагрузок. Синдромальные формы заболевания не вызывают больших трудностей для диагностики, так как имеют характерные фенотипические проявления в виде дисморфичных черт и мультисистемного поражения. Наибольшие трудности вызывает диагностика метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии, при этом раннее определение

причины заболевания имеет решающее значение для выработки тактики ведения пациента, назначения дифференцированной патогенетической терапии. Назначение специфического лечения позволяют корректировать метаболические расстройства, улучшить прогноз течения заболевания и профилактировать развитие ряда серьезных осложнений. Окончательный диагноз верифицируется по данным генетического обследования.

Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить. ■

Список литературы

1. Elliott P., Anastasakis A., Borger M., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* – 2014; 35 (39): 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Diarini J.A., Fifer M.A., Link M.S. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* – 2011; 124: 1304–1377.
3. Moak J.P., Kaski J.P. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart.* – 2012; 98: 1044–1054. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300531.
4. Maron B.J., Spirito P., Roman M.J., Paranicas M., Okin P.M., Best L.G. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population-based sample of American indians: the Strong Heart Study. *Am J. Cardiol.* – 2004; 93: 1510–1515.
5. Maron B., Spirito P., Ackerman M., Casey S.A., Semsarian C., Estes N.A. et al. 3rd Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Amer Coll Cardiol.* – 2013; 61 (14): 1527–1535. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.037.
6. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence – strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010; 24: 637–652. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00869.
7. Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* – 2008; 29: 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
8. Wilkinson J.D., Landy D.C., Colan S.D., Towbin J.A., Sleeper L.A. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin.* – 2010; 6: 401–41.
9. Corrado D., Cristina B., Chiavon M., Thiene G. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in young athletes. *New Engl J. Med.* – 1998; 339: 364–369.
10. Christiaans I., Birnie E., Bonzel G.J., Mannens M.M., Michels M., Majoor-Krakauer D., Dooijes D. et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy *Eur Heart J.* – 2011; 32 (9): 1161–1170. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr092.
11. Coats C.J., Elliott P.M. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med.* – 2013; 7: 505–516. DOI: 10.2217/bmm.13.79.
12. Ackerman M.J., Van Driest S.L., Ommen S.L., Will M.L., Nishimura R.A., Tajik A.J. et al. Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J. Am Coll Cardiol.* – 2002; 39: 2042–2048.
13. Girolami F., Ho C.Y., Semsarian C., Baldi M., Will M.L., Baldini K., Torricelli F. et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J. Am Coll Cardiol.* – 2010; 55: 1444–1453. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.062.
14. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J. Cardiol.* – 2014; 6: 11: 1156–1165. DOI: 10.4330/wjc.v6.i11.1156.
15. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R., Cripe L.H., Hinton R.B., Spicer R.L. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J. Card Fail.* – 2012; 18: 396–403. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017.

16. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J.D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet*. – 2013; 382 (9908): 1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2.
17. Cox G.F. Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. – 2007; 24: 15–25. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2007.08.013.
18. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*. – 2001; 10: 1215–1220.
19. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome: natural history. *J. Am Coll Cardiol*. – 2005; 45: 922–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053.
20. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. – 2011; 13: 6: 563–568. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
21. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y., Kitner C., Haas T.S., Wright G.B. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. *Am J. Cardiol*. – 2010; 106: 1194–1196. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.035.
22. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M., Haas T.S., Spirito P., Wright G.B. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. – 2009; 301 (12): 1253. DOI: 10.1001/jama.2009.371.
23. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. – 2006; 8: 5: 267–288. DOI: 10.109701.gim.0000218152.87434.f3.
24. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl J. Med*. – 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349.
25. Tabarki B., Mahdhaoui A., Yacoub M., Selmi H., Mahdhaoui N., Bouraoui H. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy associated with Wolff-Parkinson-White syndrome revealing type II glycogenosis. *Arch Pediatr*. – 2002; 9 (7): 697–700.
26. Van Maldergem L., Haumont D., Saurty D. et al. Bradycardia in a case of type II glycogenosis (Pompe's disease) revealing in early neonatal period. *Acta Clin Belg*. – 1990; 45 (6): 412–414.
27. Klinge L., Straub V., Neudorf U., Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics*. – 2005; 36 (1): 6–11. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.10.009.
28. Moses S.W., Wanderman K.L., Myroz A., Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J. Pediatr*. – 1989; 148 (8): 764–766.
29. Tada H., Kurita T., Ohe T., Shimomura K., Ishihara T., Yamada Y. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. *Am Heart J*. – 1995; 130 (4): 911–912.
30. Elliott P., Baker R., Pasquale F., Quarta G., Ebrahim H., Mehta A.B. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. – 2011; 97: 1957–1960. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300364.
31. Ries M., Gupta S., Moore D.F., Sachdev V., Quirk J.M., Murray G.J. et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. – 2005; 115 (3): e344–355. DOI: 10.1542/peds.2004-1678.
32. Kampmann C., Baehner F.A., Whybra C., Bajbouj M., Baron K., Knuf M. et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. – 2005; 94 (447): 15–18.
33. Kalliokoski R.J., Kalliokoski K.K., Sundell J., Engblom E., Penttinen M., Kantola I. et al. Impaired myocardial perfusion reserve but preserved peripheral endothelial function in patients with Fabry disease. *J. Inherit Metab Dis*. – 2005; 28 (4): 563–573. DOI: 10.1007/s10545-005-0563-2.
34. Blum A., Ashkenazi H., Haromankov I., Khazim K., Sheiman J. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J*. – 2003; 96 (2): 212–23.
35. Shah J.S., Elliott P.M. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Paediatr Suppl*. – 2005; 94 (447): 11–14.
36. Gross D.M., Williams J.C., Caprioli C., Dominguez B., Howell R.R. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J. Cardiol*. – 1988; 61: 170–176.
37. Auclair D., Hopwood J.J., Brooks D.A., Lemontt J.F. Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab*. – 2003; 78 (3): 163–174.
38. Falk R.H. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. – 2005; 112: 2047–2060. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187.
39. Rahman J.E., Helou E.F., Gelzer-Bell R. Noninvasive diagnosis of biopsy proven cardiac amyloidosis. *J. Am Coll Cardiol*. – 2004; 43: 410–415. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.043.
40. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med*. – 2006; 166: 1805–1813. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1805.
41. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J. Am Coll Cardiol*. – 2009; 53: 1475–1487. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
42. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр*. – 2008; 53 (6): 37–40. [Nikolaeva E.A., Mamedov I.S. Diagnostics of hereditary defects of metabolism of fatty acids in children. *Ros. vestn. perinatal. i pediatri*. – 2008; 53 (6): 37–40. (in Russ)]

43. Parini R., Vegni C., Martini J., Romeo A., Garavaglia B. Sudden infant death and multiple acyl-CoA dehydrogenation disorders. *Eur J. Pediatr.* – 1995; 154: 421–422.
44. Bonnet D., Martin D., de Lonlay P., Villain E., Jouvot P., Rabier D. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation.* – 1999; 100: 2248–2253.
45. Berardo A., Musumeci O., Toscano A. Cardiologic manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. *Acta Myologica.* – 2011; XXX: 9–15.
46. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O., Oldfors A., Holme E., Tulinius M. et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease: clinical course and cardiologic findings. *Eur Heart J.* – 2003; 4: 280–288.
47. Limongelli G., Masarone D., D'Alessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol.* – 2012; 8: 71–88. DOI: 10.2217/fca.11.79.
48. Jordens E.Z., Palmieri L., Huizing M. Adenine nucleotide translocator 1 deficiency associated with Sengers syndrome. *Ann Neurol.* – 2002; 52: 95–99.
49. Anan R., Nakagawa M., Miyata M., Higuchi I., Nakao S., Suehara M. et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation.* – 1995; 91: 955–961.
50. Sproule D.M., Kaufmann P., Engelstad K., Starc T.J., Hordof A.J., De Vivo D.C. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch Neurol.* – 2007; 64: 1625–1627. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1625.
51. Molnar M.J., Perenyi J., Siska E., Nemeth G., Nagy Z. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J. Neurol.* – 2009; 256: 264–265. DOI: 10.1007/s00415-009-0841-2.
52. Wahbi K., Larue S., Jardel C., Meune C., Stojkovic T., Ziegler F. et al. Cardiac involvement is frequent in patients with the m.8344A>G mutation of mitochondrial DNA. *Neurology.* – 2010; 74: 674–677. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d0ccf4.
53. Bugiani M., Invernizzi F., Alberio S., Briem E., Lamantea E., Carrara F. et al. Clinical and molecular findings in children with complex I deficiency. *Biochim Biophys Acta.* – 2004; 1659: 136–147. DOI: 10.1016/j.bbabi.2004.09.006.
54. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays mitochondrial pathology. – Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288. (in Russ)]
55. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Поражение сердца при синдроме Барта. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2016; 61 (1): 26–32. [Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Cardiac involvement in the Barth syndrome. *Ros. Vestn. Perinatal. i Pediatr.* 2016; 61 (1): 26–32. (in Russ)]
56. Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., Sleeper L.A., Colan S.D., Cox G.F., Towbin J.A. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* – 2012; 164: 442–448. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.04.018.
57. Limongelli G., Pacileo G., Marino B., Digilio M.C., Sarkozy A., Elliott P. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J. Cardiol.* – 2007; 100: 736–741. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.093.
58. Sarkozy A., Digilio M.C., Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* – 2008; 3: 13. DOI: 10.1186/1750-1172-313.
59. Lin A.E., Grossfeld P.D., Hamilton R.M., Smoot L., Gripp K.W., Proud V. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. *Am J. Med Genet.* – 2002; 111: 115–129.
60. Roberts A., Allanson J., Jadico S.K. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J. Med Genet.* – 2006; 43: 833–842. DOI: 10.1136/jmg.2006.042796.
61. Limongelli G., D'Alessandro R., Maddaloni V., Rea A., Sarkozy A., McKenna W.J. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies. *J. Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2013; 14: 837–861. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283641c69.
62. Lagedrost S.J., Sutton M.S., Cohen M.S. Idebeneone in Friedreich ataxia cardiomyopathy—results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J.* – 2011; 161: 639–645. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.038.
63. Allen H.D., Thrush P.T., Hoffman T.M., Flanigan K.M., Mendell J.R. Cardiac management in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N. Am.* – 2012; 23 (4): 855–868. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.08.001.
64. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L., Charron P., Gimeno-Blanes J., Helio T. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* – 2013; 34: 1448–1458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
65. Ullmo S., Vial Y., Di Bernardo S., Roth-Kleiner M., Sekarski N. et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the off-spring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J.* – 2007; 28: 1319–1325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl416.
66. Lauschke J., Maisch B. Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol.* – 2009; 98 (2): 80–88. DOI: 10.1007/s00392-008-0721-2.

Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии», №62 (3), 2017 г., стр. 20–31.

Современные подходы к антибактериальной терапии в педиатрической практике



Л.М. Беляева, Е.А. Колупаева
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Беларусь

В статье изложены принципы рациональной антибактериальной терапии, причины антибиотикорезистентности. Представлены данные об основных возбудителях внебольничных инфекционных заболеваний у детей, их резистентности и чувствительности к антибиотикам. Изложена информация о современной лекарственной форме антибиотиков – солютаб, использовании амоксициллина (флемоксина) в амбулаторной практике.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети.

Principles of rational antibacterial therapy, reason resistance of antibiotics are expounded in the article. Data are presented about the basic causative agents of outpatient clinic infectious diseases for children, their resistance and sensitiveness to the antibiotics. The article describes information about the modern medicinal forms of antibiotics – solutab, the use of amoxicillin (flemoxin) in ambulatory practice.

Keywords: antibacterial therapy, resistance of antibiotics, children.

Антибиотикотерапия (антимикробная химиотерапия) – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы [1, 2, 3].

Использование антибактериальных лекарственных средств позволило добиться больших успехов в лечении многих микробно-воспалительных заболеваний человека. Однако это повлекло за собой появление в окружающем мире резистентных к антибиотикам микроорганизмов (сначала стафилококки и стрептококки, а затем

и грамотрицательные бактерии). Проблема антибиотикорезистентности усилилась в последние десятилетия: в лечебных учреждениях появились полирезистентные микроорганизмы, не всегда оправдано назначаются антибиотики, а в ряде случаев они назначаются нерационально. Антибиотикорезистентность – естественный биологический процесс.

В настоящее время антибиотикорезистентность быстро распространяется, увеличивается число жизненно необходимых препаратов, которые становятся неэффективными. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения 11 сентября 2001 г. опубликовала «Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам». Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибактериальные, не только для нынешнего поколения, но и для будущих. Одними из приоритетных направлений в плане снижения резистентности являются рациональное применение антибиотиков

и образовательные программы для врачей и фармацевтов [3, 4].

Процесс формирования резистентности микроорганизмов является многофакторным. Использование антимикробных средств сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к этим антибиотикам и снижению их эффективности. Кроме того, происходит также формирование резистентности у сапрофитной микрофлоры, не являющейся причиной инфекционного заболевания [3].

При назначении пациентам антимикробных средств необходимо придерживаться принципов рационального их применения [3, 4]:

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличие документированной или предполагаемой инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики

антибиотика, т.е. назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.

3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часов после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

Основной принцип антибактериальной терапии – использование биологического антагонизма в лечебных целях. Антибиотикотерапия рассматривает вза-

имодействие трех основных компонентов: микроорганизм – лекарственное средство – макроорганизм.

При лечении пациентов с инфекционными заболеваниями выбор антибактериальных препаратов может быть эмпирическим (чаще) или целенаправленным. Адекватная эмпирическая терапия предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей инфекционного процесса в достаточной дозе с учетом факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Необходимо также учитывать локализацию инфекционного процесса, так как это определяет наиболее вероятных возбудителей [2, 3].

Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми в амбулаторной практике врача-педиатра. Часто для лечения пациентов врачи назначают антибиотики: на острую респираторную патологию приходится в среднем 50–70% потребления антимикробных препаратов. По данным проведенных фармакоэпидемиологических исследований, в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано неоправданным, так как в большинстве случаев возбудителем является вирус [3]. Кроме того, при назначении антимикробного препарата необходимо выделить потенциальную пользу и вред для здоровья пациента. На фоне применения антибиотиков в ряде случаев могут развиваться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, некоторые препараты оказывают кардиотоксическое действие, может развиваться антибиотикоассоциированная диарея.

В соответствии с принципами рациональной антибактериальной терапии для лечения пациентов целесообразно назначать препарат более узкого спектра активности, способный вызвать эрадикацию возбудителя. Неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия может

привести к селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры, более высокому риску развития нежелательных побочных реакций. При выборе препарата обязательно необходимо учитывать ранее проводимую антибактериальную терапию.

Основным способом назначения антимикробных препаратов в амбулаторной практике является пероральный. Современные пероральные формы антибиотиков отличаются высокой биодоступностью, т.е. хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.

В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология заболеваний у детей достаточно предсказуема и обусловлена следующими возбудителями:

- ❖ острый риносинусит – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*;
- ❖ острый тонзиллит – *S. pyogenes*;
- ❖ острый средний отит – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, редко *M. catarrhalis*;
- ❖ пневмония – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже – *M. pneumoniae*, *Chi. pneumoniae*;
- ❖ острый цистит и пиелонефрит – *E. coli*, реже – другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПЕГАС I, II, III [5, 6]. Частота выделения *S. pneumoniae*, не чувствительных к пенициллину, не превышает 11%, при этом уровень резистентности к амоксициллину составляет менее 1%. Остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, спирамицину – 6,3%, джозамицину – 4,0%. Учитывая географическое расположение нашей страны, наиболее вероятно аналогичная ситуация в Республике Беларусь. Следует отметить, что желательнее иметь оперативную ин-

формацию о распространенности резистентности в пределах отдельных административных регионов, характеризующихся устойчивыми внутренними экономическими и социальными связями, отдельных учреждений здравоохранения.

Для применения в амбулаторной практике педиатров были и остаются антибиотиками выбора β -лактамы (аминопенициллины расширенного спектра действия и цефалоспорины) и макролиды [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Представителем пенициллинов расширенного спектра действия является амоксициллин. Амоксициллин является производным ампициллина с улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь и считается ведущим пероральным антибактериальным препаратом во всем мире. По спектру действия он близок к ампициллину, но значительно более активен в отношении *S. pneumoniae*. Чувствительны к препарату *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*. Наибольшей биодоступностью из всех форм препарата обладает Флемоксин Солютаб®.

Созданные в последние годы высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток характеризуются высокой биодоступностью (93–100%), а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых, достигаемых при внутривенном введении препарата.

Это достигнуто благодаря следующим современным технологиям при изготовлении таких форм:

1. Высокое качество субстанций, отвечающих стандартам Европейской фармакопеи.
2. Технология микрогранулирования – действующее вещество заключено в кислотоустойчивые микрогранулы, из которых сформирована таблетка.
3. Практически полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке. При приеме внутрь обыч-

ный препарат подвергается воздействию содержимого желудка. Высвобождение активного вещества в форме диспергируемых таблеток из гранул начинается только в тонкой кишке при воздействии щелочного кишечного сока, т.е. антибиотик высвобождается в зоне максимального всасывания. Полное всасывание антибиотика приводит к тому, что в кишечнике его практически не остается, что уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника и не угнетает жизнедеятельность нормальной микрофлоры кишечника.

4. Технология контролируемого высвобождения активного вещества. После проглатывания или растворения в жидкости диспергируемой таблетки начинается быстрая и равномерная деагрегация. Высвобождение активного вещества в тонком кишечнике исключает его воздействие на вкусовые рецепторы в полости рта, что снижает неприятные ощущения при приеме антибиотика у пациента.
5. Минимальное количество наполнителя (не используются глютен и сахар).
6. Технология контролируемого распада.
7. Использование гипоаллергенных ароматизаторов.

Флемоксин Солютаб® выпускается в виде диспергируемых таблеток с содержанием амоксициллина 125, 250, 500 и 1000 мг. Дозу устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, возраста пациента. При инфекционно-воспалительных заболеваниях легкой и средней тяжести рекомендуется применение препарата по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500–750 мг 2 раза/сут. или по 375–500 мг 3 раза/сут. Детям от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2 раза/сут. или по 250 мг 3 раза/сут. Детям в

возрасте от 1 до 3 лет назначают по 250 мг 2 раза/сут. или по 125 мг 3 раза/сут. Суточная доза препарата для детей составляет 30–60 мг/кг/сут., разделенная на 2–3 приема. При лечении тяжелых инфекций предпочтителен трехкратный прием препарата. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена до 60 мг/кг/сут. в 3 приема. Длительность терапии составляет 5–14 дней.

При наличии факторов риска развития инфекции, вызванной резистентной микрофлорой (повторные эпизоды инфекционных заболеваний, госпитализация и/или прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев, посещение дошкольного учреждения, нахождение в учреждении закрытого типа, лечение в дневных стационарах, гемодиализ), пациентам рекомендуется назначать ингибиторзащищенный препарат. Из группы аминопенициллинов препаратом выбора является Флемоклав Солютаб®, который также выпускается в форме диспергируемых таблеток. Флемоклав Солютаб® содержит активные вещества амоксициллина тригидрат и клавулановую кислоту (в виде калия клавуланата) соответственно в дозах 125 мг/31,25 мг; 250 мг/62,5 мг; 500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг.

Заключение

Рациональная антибактериальная терапия основана на определении вероятной этиологии инфекций (позволяет назначить наиболее эффективный препарат), выборе адекватной лекарственной формы (максимальное использование пероральных форм), своевременной оценке эффекта назначенной терапии и, при необходимости, ее коррекции, а также при соблюдении курса назначенного лечения. Оптимизация применения антимикробных препаратов, в первую очередь в амбулаторной практике, позволит сдерживать распространение антибиотикорезистентности. ■

Список литературы

1. Belyaeva L. (2011) *Pediatrics. A course of lectures*. Moscow: Med. lit. (in Russian).
2. Klyuchareva A., Goloborod'ko N., Oskirko A. et al. (2003) *Racional'naya antibakterial'naya terapiya (Posobie dlya prakticheskikh vrachej) [Rational antibiotic therapy (Handbook for practitioners)]*. Minsk: BelMAPO. (in Russian).
3. Yakovleva S., Sidorenko S., Rafal'skogo V., Spichak T. (eds.) (2014) *Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv vambulatornoj praktike: Rossijskie prakticheskie rekomendacii [Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations]*. Moscow: Presto, (in Russian).
4. Yakovleva S., Sidorenko S., Rafal'skogo V., Spichak T. (eds.) (2014) *Rekomendacii po vyboru antibiotikov u vzroslyh dlya lecheniya naibolee aktual'nyh infekcij verhnih i nizhnih dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike s pozicij minimal'noj dostatochnosti (sootnoshenie pol'za/vred) [Recommendations on the choice of antibiotics in adults for the treatment of the most pressing of upper and lower respiratory tract in ambulatory practice from the standpoint of minimal sufficiency (benefit/harm)]*. Moscow: Presto, (in Russian).
5. E'ho (2012) *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv (formulyarnaya sistema) [Federal guidelines on the use of drugs (formulary system)]*, vol. XIII. Moscow: E'ho.
6. Kozlov R., Sivaya O., Krechikova O., Ivanchik N. (2010) *Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. (Rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS) [Dynamics of resistance to antibiotics Streptococcus pneumoniae in Russia the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study of PeGAS)]*. *Klin, mikrobiol. antimikrob. himioter.*, vol. 12, no 4. Pp. 329–341.
7. Sidorenko S., Volkova M., Kalinogorskaya O. et al. (2014) *Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae: klinicheskoe znachenie i tendencii rasprostraneniya [Streptococcus pneumoniae antibiotic resistance: clinical significance and distribution trends]*. *Vestnik prakticheskogo vracha*, no 2. Pp. 9–15.
8. JAMA (2009) *Grijalva Cg NJGMR: Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in us ambulatory settings*, JAMA.
9. Chow A., Benninger M., Brook I. et al. (2012) *IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. Clinical infection diseases: an official publication of the Infection Diseases Society of America*. (in English).
10. Belov B., Grishaeva T. (2007) *A-Streptokokkovyj tonsillit: sovremennye aspekty antibakterial'noj terapii [A Streptococcal tonsillitis: modern aspects of antibiotic therapy]*. *Pediatricheskaya farmakologiya*, no 4 (3). Pp. 58–66.
11. Baranov A., Strachunsky L. (eds.) (2007) *Primenenie antibiotikov u detej v ambulatornoj praktike. Prakticheskie rekomendacii [The use of antibiotics in children in outpatient practice. Practical advice]*. *Klin, mikrobiol. antimikrob. himioter.*, vol. 9, no 3. Pp. 200–210.
12. Gepe N., Rozinova N., Volkov I., Mizernickij Yu., Manerov F. (2011) *Nauchno-prakticheskaya programma. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detej (rasprostranennost) diagnostika, lechenie i profilaktika [Scientific and practical program. Community-acquired pneumonia in children (prevalence, diagnosis, treatment and prevention)]*. Moscow: Original-maket. (in Russian).
13. Hill J. (2012) *Community-acquired pneumonia in children. Postgraduate Cours 15. Common respiratory infection in childhood: current guidelines and controversies. Proceedings of the ERS Annual Congress (Vienna, Austria, September 1–5, 2012)*. Pp. 5–18.
14. Hedrisk J. (2014) *Vnebol'nichnye infekcii verhnih dyhatel'nyh putej i rol' cefalosporinov III pokoleniya [Community-acquired infections of the upper respiratory tract and the role of the III generation cephalosporins]*. *Vestnik prakticheskogo vracha*, no 2. Pp. 2–8.
15. Поступила в редакцию 11.03.2015

Впервые опубликовано в международном научно-практическом журнале «Педиатрия. Восточная Европа», №2 (10), 2015 г., стр. 2–7.



В.М. Делягин¹ – д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии, Н.С. Аксенова², И.В. Ключникова²

¹ Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва

² Детская городская поликлиника № 150 Департамента Здравоохранения Москвы, г. Москва

Проблема непрерывного оздоровления детей с бронхиальной астмой (БА) и предупреждения ее приступов актуальна. Эту работу следует проводить не только в условиях медицинских учреждений и в семьях, но и в школе. Однако взаимодействие между аллергологом-иммунологом, участковым педиатром, семьей и отделением профилактической (школьно-дошкольной) медицины требует совершенствования. Контроль за триггерными факторами в школе менее строгий, чем в домашних условиях. Школьный план ведения ребенка с БА должен строиться на основе профилактических мероприятий и предусматривать обучение немедицинского коллектива школы распознаванию симптомов обострения БА с адресом и телефоном обращения за экстренной помощью; контроль уроков физкультуры (адекватность физической нагрузки состоянию ребенка, симптомы «астмы напряжения», запыленность помещения, провокация бронхообструкции при физических упражнениях на холоде); контроль за санитарно-гигиеническим содержанием школьных помещений; соответствие меню в школьной столовой особенностям питания ребенка с БА; обучение ребенка специфическим требованиям безопасности: не меняться со сверстниками блюдами, сладостями и т.п., избегать запыленных помещений. Программы первичной и вторичной профилактики БА в период нахождения детей и подростков в организованных коллективах могут быть реализованы в рамках программы школ здоровья. Требуется взаимодействие медицинской службы с системой образования и муниципальными структурами.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, школа, программы здоровья.

V.M. Delyagin¹ – D.Med.Sc., Professor, Head of the Clinical Physiology Department, N.S. Aksyonova², I.V. Klyuchnikova²

¹ National Scientific-Research center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Moscow

² Children's Polyclinic №150, Moscow

Child, asthma, doctor and school

The problem of continuous health improvement of children with bronchial asthma and prevention of its attacks is relevant. This work should be carried out not only in medical institutions and in families, but also at school. However, the interaction between an allergy doctor-immunologist, a district pediatrician, the family and the preventive (school-preschool) medicine department should be improved. Control over trigger factors at school is less strict than at home. The school plan for management of a child with asthma should be based on preventive measures. It should provide for the training of the non-medical staff of the school to recognize the symptoms of asthma exacerbation and to learn the address and emergency telephone number; organizing control over physical education lessons (adequacy of physical activity to the child's condition, symptoms of «stress asthma», dustiness of the room, provocation of bronchial obstruction during physical exercises in the cold); control over the sanitary-hygienic maintenance of school premises; compliance of the school canteen menu with the peculiarities of feeding a child with asthma; training the child to specific safety requirements: not to exchange food or sweets with the peers, to avoid dusty premises. The programs of primary and secondary asthma prevention during the children and adolescents being in organized groups can be implemented within the framework of health schools programs. The interaction of the medical service with the education system and municipal structures is required.

Keywords: children, bronchial asthma, school, health programs.

Бронхиальная астма (БА, J45, J46) – самое частое хроническое заболевание детского и подросткового возраста. В Москве первичная заболеваемость БА в разные годы у детей составляет 1,13–1,31‰, у подростков 15–17 лет – 8,9–16,8‰, распространенность по этим же возрастным группам – 10,9–10,6‰ и 32,6–34,6‰ соответственно [1]. По результатам наших обследований, 5283 школьников в возрасте 7–17 лет в областном городе Северо-Запада России распространенность БА составляла 33,0‰: среди мальчиков – 32,3‰, среди девочек – 35,3‰ [2].

БА является одной из ведущих причин пропусков школьных занятий. Дети, страдающие БА, пропускают школьные занятия в 3 раза чаще, их успеваемость в 1,7 раза ниже, чем

у здоровых детей [3, 4]. Причины пропусков могут быть как объективные, так и субъективные. Недостаточный контроль над БА ведет к пропускам занятий. Родители после снятия приступов бронхообструкции опасаются их повторения и продлевают пребывание дома. В случае ночного приступа родители нередко считают ребенка «утомленным» и дают «время на отдых». Дети, страдающие БА, могут чувствовать себя отличающимися от сверстников, психологически подавленными. Эти факторы отрицательно влияют на социальную адаптацию, успеваемость в школе и дальнейшую профессиональную успешность. Дети и подростки 16–25% всего своего времени проводят в школе [5]. В домашних условиях оптимизация образа жизни, элиминация антигенов, диета, прием препаратов существенно повышают качество жизни детей с БА. Аналогичный эффект следует ждать от соответствующих мероприятий в школе, что требует междисциплинарного взаимодействия.

В России по штатному расписанию в дошкольно-школьном отделении поликлиник 1 врачевная ставка приходится на 1200–1500 учащихся и 1 ставка среднего медработника – на 500–600 детей. Основная проблема контроля над астмой в условиях организованных коллективов, в том числе школах, недостаточное взаимодействие между аллергологом-иммунологом, участковым педиатром, семьей и отделением профилактической (школьно-дошкольной) медицины. Контроль за триггерными факторами в школе менее строгий, чем в домашних условиях. Родители чаще всего не информируют классного руководителя о БА у своего ребенка и о степени его готовности самостоятельно снимать приступ бронхообструкции.

Возможные задачи медицинской службы

Критериями достижения контроля над БА является не только

отсутствие эпизодов бронхообструкции, но и нормальное развитие ребенка с благополучной школьной успеваемостью. Пропуски занятий и низкая успеваемость – признаки недостаточного контроля над БА.

Планы по оздоровлению ребенка, разработанные с учетом санаторно-курортных условий и домашних проблем не могут удовлетворить школьного врача. Полноценный контроль над БА у школьника может быть только при условии достижения контроля над астмой до начала школьных занятий. К началу посещения школы должен быть подготовлен индивидуальный план медико-педагогического наблюдения за ребенком в условиях школы. Этот план не является копией плана наблюдения в семейных условиях. Ни одна школа никогда и вполне обоснованно не примет план по борьбе с БА на дому, т.к. этот план основан на применении поддерживающих препаратов, принимаемых ежедневно (ингаляционные стероиды, пероральные лейкотриены и назальные стероиды). Школы не располагают ресурсами для приобретения и ежедневного использования соответствующих препаратов. Поэтому семья должна обеспечить наличие у ребенка ингалятора для экстренной помощи, а в школьный план должны быть включены заверенные инструкции лечащего врача и разрешение родителей/опекунов по использованию ингаляторов и препаратов экстренной помощи. Школы должны иметь установленную форму обмена информацией между лечащим врачом, школьным врачом и персоналом школы. Указанная форма должна обновляться дважды в год.

В плане должны быть предусмотрены:

- ❖ обучение немедицинского коллектива школы распознаванию симптомов обострения БА с адресом и телефоном обращения за экстренной помощью;
- ❖ контроль уроков физкультуры

(адекватность физической нагрузки состоянию ребенка, симптомы «астмы напряжения», запыленность помещения, провокация бронхообструкции при физических упражнениях на холоде);

- ❖ контроль за санитарно-гигиеническим содержанием школьных помещений;
- ❖ соответствие меню в школьной столовой особенностям питания ребенка с БА;
- ❖ обучение ребенка специфическим требованиям безопасности: не меняться со сверстниками блюдами, сладостями и т.п., избегать запыленных помещений.

Таким образом, школьный план ведения ребенка с БА должен строиться на основе профилактических мероприятий.

Внутришкольные экологические проблемы

Как и с внутридомовыми проблемами, невозможно признать, что само по себе состояние среды пребывания в школе или одного классного помещения – единственное условие сохранения здоровья ребенка с БА. Тем не менее, обстановка в школе может быть значимым резервуаром поллютантов и аллергенов [6, 7, 8].

В воздухе школьных помещений обнаруживаются те же аллергены, что и в квартирах: пыльца растений, антигены тараканов (Blag 1 and Blag 2), кошек (Feld 1), собак (Canf 1), мышей (Musm 1 и протеин мышьиной мочи), клещей (Derf 1 и Derp 1), плесени [9]. Концентрация различных аллергенов в школах варьирует. Но концентрация в воздухе пыли и аллергенов плесени может превышать рубеж, за которым начинаются тяжелые осложнения [10]. Высокая концентрация в школьном воздухе аллергенов собак и кошек достигается за счет их пассивного переноса детьми, в чьем домашнем окружении находятся эти животные [11], наличием в школах аквариумов, «живых уголков» и т.д.

Не возникает сомнений о роли в развитии обострений БА грибковых аллергенов в воздухе школьно-дошкольных помещений [12, 13, 14]. Аллергены грибов способны вызвать как IgE-зависимый, так и IgE-независимый провоспалительный и иммунный ответы. Это разнообразие реакций на грибки обусловлено не только аллергенами грибов, но и выделяемыми грибами биологически активными соединениями (например, β -1,3-глюканы). Кроме того, грибки способны оказывать адьювантный эффект на аллергическую реакцию [15].

Дети в школе активны. Их игры, особенно в холодное время года, когда возрастает время пребывания в помещениях, неизбежно сопровождается увеличением концентрации пыли в воздухе. В школах с недостаточной вентиляцией, избыточным количеством учащихся, распространенность БА выше. По нашим данным, распространенность БА в лицейской школе составляла 33,1% (близко к среднему показателю в общей популяции обследованных нами школьников). Распространенность БА в наиболее переполненной школе была 45,8%, что выше, чем в общей популяции школьников: 29,05%; $p < 0,001$ [2].

Существенная часть городских школ располагается рядом с оживленными магистралями, остановками общественного транспорта, что также сопровождается загрязнением воздуха в помещениях.

Дневные стационары как инструмент оздоровления детей с БА

Большую роль в контроле над БА могут играть дневные стационары (ДС) при детских поликлиниках. Находясь в ДС, ребенок активно наблюдается медицинским персоналом, получает более полноценное лечение, чем в домашних условиях. В то же

время он не оторван от семьи, не испытывает психологический дискомфорт, как это бывает в госпитальных условиях. Лечение в ДС возможно сочетать с образовательным процессом, если организовывать работу ДС в 2 или 3 смены. Для детей, страдающих БА, в ДС можно предложить следующие направления медицинской помощи:

- ❖ купирование приступа БА;
- ❖ подбор доз базисной терапии; полное клиническое обследование в максимально короткие сроки;
- ❖ реабилитационные мероприятия: лечебная физкультура, физиотерапия, рефлексотерапия, массаж;
- ❖ оценка вегетативной нервной системы и коррекция ее дисрегуляции.

Наш опыт показывает высокую востребованность ДС для лечения детей с БА. Итогом лечения детей в ДС в том числе может быть и разработка индивидуальных программ ведения детей с БА, где в обязательном порядке отражаются возможность проведения вакцинации, рекомендации по занятиям физической культурой и внешкольной дополнительной образовательной деятельностью, рекомендации по диете.

Затруднения при реализации программ по ведению детей с БА в школе, по нашему мнению, группируются по следующим проблемам:

- ❖ недостаточное медицинское сопровождение ребенка с БА в школе (отсутствие врачебных инструкций по экстренной помощи при бронхообструкции и соответствующего материального обеспечения; незнание учащимися методов самопомощи), неполный список учащихся с БА у школьного врача; недостаточные сведения по анамнезу заболевания и принимаемым препаратам;

- ❖ проблемы с ведением медицинской документации (регулярное обновление сведений о состоянии здоровья, регистрация частоты и характера приступов, динамики, дозировки препаратов);
- ❖ недостатки в формировании плана ведения школьника с БА (протокол экстренной помощи при БА/анафилаксии: соответствие этого плана ресурсам школьного медицинского кабинета и степени подготовленности ребенка, медицинского и немедицинского персонала школы; необеспеченность медицинским персоналом дошкольно-школьного отделения);
- ❖ недооценка значения дневных стационаров при поликлиниках, позволяющих оздоровить школьника без отрыва от семьи и школы;
- ❖ недостаточная подготовка немедицинского персонала к оказанию помощи в экстренных ситуациях;
- ❖ дефекты контроля санитарного состояния школы и пришкольных территорий, плохая вентиляция, курение в школе, наличие на пришкольной территории берез и других высокоаллергенных растений.

Заключение

Программы первичной и вторичной профилактики БА в период нахождения детей и подростков в организованных коллективах могут быть реализованы в рамках школ здоровья. Невозможно создать и реализовать такую программу только силами поликлинического звена медицинской службы. Требуется взаимодействие с системой образования и муниципальными структурами. ■

Список литературы

1. Сборник среднесмоковских основных показателей деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы за 2013–2014 гг. – М., 2015. – 128 с.
2. Карпин Л.Е., Десягин В.М., Тимакова М.В. Распространенность некоторых заболеваний среди школьников по итогам массовых диспансерных обследований // Детская больница. – 2005. – 2. – С. 11–18.
3. Asthma and Allergy Foundation of America. Asthma facts and figures. <http://www.aafa.org/display.cfm?id59&sub542>. Accessed June 1, 2014.
4. Fowler M., Davenport M., Garg R. School functioning of US children with asthma // Pediatrics. – 1992. – 90 (6). – P. 939–944.
5. Hollenbach J., Cloutier M. Implementing school asthma programs: lessons learned and recommendations // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – 134 (6). – P. 16–25.
6. Dungy C., Kozak P., Gallup J., Galant S. Aeroallergen exposure in the elementary school setting // Ann Allergy. – 1986. – 56. – P. 218–221.
7. Chew G., Correa J., Perzanowski M. Mouse and cockroach allergens in the dust and air in northeastern United States inner-city public high schools // Indoor Air. – 2005. – 15. – P. 228–234.
8. Tortolero S., Bartholomew L., Tyrrell S. et al. Environmental allergens and irritants in schools: a focus on asthma // J. Sch. Health. – 2002. – 72. – P. 33–38.
9. Sarpong S., Wood R., Karrison T., Eggleston P.A. Cockroach allergen (Blag 1) in school dust // J. Allergy Clin Immunol. – 1997. – 99. – P. 486–492.
10. Pongracic J., O'Connor G., Muilenberg M., et al. Differential effects of outdoor versus indoor fungal spores on asthma morbidity in inner-city children // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – 125. – P. 593–599.
11. Perzanowski M., Ronmark E., Nold B., et al. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: schools as a major site of exposure // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – 103 (6). – P. 1018–1024.
12. Santilli J., Rockwell W. Fungal contamination of elementary schools: a new environmental hazard // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2003. – 90 (2). – P. 203–208.
13. Choo C., Jalaludin J. An overview of indoor air quality and its impact on respiratory health among Malaysian school-aged children // Rev. Environment health. – 2015. – 30 (1). – P. 9–18.
14. Rawi N., Jalaludin J., Chuna P. Indoor air quality and respiratory health among Malay preschool children in Selangor // Biomed. Res. Int. – 2015. doi: 10.1155/2015/248178. Epub 2015 Apr 23.
15. Salo P., Sever M., Zeldin D. Indoor allergens in school and daycare environments // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – 124 (2). – P. 185–194.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», №10 (111), декабрь 2017 г., стр. 26–28.

10.21518/2079-701X-2018-2-156-162

Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность?



Ю.А. Дмитриева – к.м.н., И.Н. Захарова – д.м.н., профессор
 Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
 Минздрава России, г. Москва

Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, включая неврологические заболевания, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д. В статье представлен обзор результатов исследований в отношении эффективности безглютеновой диеты при различных неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах, а также рассмотрены потенциальные механизмы нейротропного действия глютена.

Ключевые слова: глютен, целиакия, неврологические заболевания, аутизм, шизофрения, безглютеновая диета.

Yu.A. Dmitrieva – PhD in medicine, I.N. Zakharova – MD, Professor
 Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Efficacy of gluten-free diet in patients with neurological diseases and psychiatric disorders: myth or reality?

How eating gluten may be associated with various disorders of human health including neurological diseases remains a topic of discussion in the academic and civil circles. Application of gluten-free diet is of particular interest for the complex management of diseases such as autism, schizophrenia, and borderline neurological disorders including chronic fatigue syndrome, various cognitive impairments, depression, etc. The article presents a review of the studies of efficacy of gluten-free diet in patients with various neurological diseases and psychiatric disorders; the potential mechanisms of the neurotropic action of gluten are also examined.

Keywords: gluten, celiac disease, neurological diseases, autism, schizophrenia, gluten-free diet.

Безглютеновая диета набирает популярность во всем мире. Наряду с больными, страдающими целиакией или другими документированными формами непереносимости глютена, в настоящее время диеты придерживаются люди, не имеющие заболеваний, в отношении которых ее терапевтический эффект четко доказан. Некоторые потребители убеждены, что безглютеновая диета является составной частью здорового питания, остальные исключают глютен из рациона в связи с тем, что это действительно улучшает самочувствие и качество жизни, устраняя различные симптомы, которые не могут найти объяснения при рутинном обследовании. Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека,

в частности с неврологическими расстройствами, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива ее использования в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д.

Внимание исследователей к потенциальным механизмам развития неврологических расстройств на фоне употребления глютена и терапевтическим возможностям безглютеновой диеты определили работы начала XX в., в которых впервые были описаны неврологические проявления у больных целиакией. Так, в публикации 1908 г. были пред-

ставлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [1]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [2]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [3]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 30% пациентов. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось уточнение частоты целиакии среди пациентов с неврологическими нарушениями неуточненного генеза [4]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальнейших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований установлено, что частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10 до 22% [5–7] [7]. К документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в таблице [8–12].

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются до-

минирующими неврологическими нарушениями у взрослых пациентов [13–15], в то время как эпилепсия является наиболее частым неврологическим расстройством, описываемым у больных целиакией детей [16].

Безглютеновая диета является единственным эффективным способом лечения целиакии, однако ее эффективность в отношении уже сформировавшихся ассоциированных с целиакией неврологических расстройств остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных о возможности прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на строгое исключение глютена из рациона [17, 18]. Однако даже среди таких пациентов авторы указывают на случаи ухудшения состояния на фоне нарушения диеты и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [14, 15]. Дискуссия в отношении возможности полного исчезновения ассоциированных с целиакией неврологических расстройств на фоне безглютеновой диеты, безусловно, не ставит под сомнение ее терапевтическое значение при целиакии, но определяет необходимость ранней диагностики заболевания до формирования структурных изменений в центральной и периферической нервной системе.

О роли безглютеновой диеты в предотвращении прогрессирования неврологических расстройств при своевременной диагностике целиакии убедительно свидетельствуют результаты исследований, целью которых явилось выявление различных субклинических неврологических нарушений. Так, в исследование Parisi P. et al. были включены 19 детей, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследо-

дование с выполнением ЭЭГ. Анализ результатов электроэнцефалограмм в 47,4% случаев продемонстрировал наличие изменений в виде фокальных или генерализованных острых волн и спаек с преимущественной локализацией в затылочной доле. При повторном обследовании через 6 мес. соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у 77,1% пациентов [19]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследовании Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). В группу больных целиакией 43 ребенка были включены на этапе первичной диагностики заболевания. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%), при этом она достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с первично установленным диагнозом целиакии [20].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, являются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [21]. Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами

Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии

• Атаксия	• Депрессия	• Церебральный васкулит
• Периферическая нейропатия	• Головные боли/мигрень	• Энцефалит
• Эпилепсия	• Деменция	• Полимиозит

тесты были проведены трижды – на этапе диагностики целиакии, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента установления диагноза. При оценке динамики когнитивных функций пациентов на фоне соблюдения диеты авторами было установлено улучшение показателей по 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков). При этом параметры тестирования четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [21].

Относительно новой нозологической единицей в спектре глютенозависимых состояний является непереносимость глютена (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену, non-celiac gluten sensitivity). Появление данной нозологии было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона. При этом стандартное диагностическое обследование, проводимое данным пациентам, позволяет исключить целиакию и аллергию к пшенице в качестве возможных причин предъявляемых жалоб [22]. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили продемонстрировать разнообразный спектр глютенозависимых симптомов, выявляемых у пациентов с не ассоциированной с целиакией чувствительностью к глютену, при этом существенный удельный вес в клинической симптоматике занимают внекишечные проявления, которые включают в себя в том числе повышенную утомляемость, ощущение «тумана в голове», головные боли, тревожные настроения, депрессию и др. [23, 24]. Учитывая, что при отсутствии однозначных лабораторных критериев диагностики ответ на безглютеновую диету и результаты провокационных тестов составляют основу диагностики не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену, все неврологические нарушения, описываемые в рамках данного состояния,

демонстрируют четкую регрессию на фоне исключения глютена из рациона.

Безглютеновая диета часто обсуждается в настоящее время в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Интересно, что первые попытки назначения диеты больным аутизмом были обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. Сопутствующие положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей по субъективной оценке родителей определили дальнейший интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе у пациентов без сопутствующего поражения ЖКТ. К сожалению, результаты современных клинических исследований в отношении безглютеновой диеты при аутизме довольно противоречивые. В систематический обзор, опубликованный в 2017 г. группой польских исследователей, были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (214 участников), в рамках которых проводилась оценка безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме у детей [26]. Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что в целом диета с исключением глютена и казеина не оказывала достоверного влияния на характер симптомов при аутизме, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако в одном исследовании диетотерапия продемонстрировала достоверную эффективность в отношении коммуникативных способностей детей в соответствии со Шкалой наблюдения и диагностики аутизма (Autism Diagnostic Observation Scale), а также в отношении социального взаимодействия в соответствии со шкалой Гиллиам (Gilliam Autism Rating Scale). Достоверные различия по аналогичным параметрам были отмечены еще в одном исследовании, использовавшем Датскую оценочную шкалу. Аналогичные работы последних лет, целью которых явилась попытка систематизировать данные в отношении эффективности дието-

терапии при расстройствах аутистического спектра, также указывают на недостаточную доказательную базу и необходимость проведения дополнительных, хорошо организованных клинических исследований. При этом авторы вовсе не отрицают возможную эффективность безглютеновой диеты, принимая во внимание субъективное мнение родителей пациентов и положительные результаты отдельных работ [27, 28].

Еще одним заболеванием, в терапии которого обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, является шизофрения. Интерес к роли глютена в патогенезе психиатрических расстройств возник в середине XX в., когда Bender L. впервые указал на ассоциацию целиакии и ювенильной шизофрении [29]. Несколькими годами позже Dohan F. представил собственную «злаковую» теорию шизофрении, основываясь на результатах эпидемиологического исследования, касающегося оценки риска заболеваемости в зависимости от характера питания. Автором было отмечено, что во время Второй мировой войны в странах, испытывавших нехватку зерновых продуктов, частота госпитализации по поводу шизофрении существенно снижалась [30]. Этим же исследователем была впервые продемонстрирована эффективность безглютеновой безказеиновой диеты в лечении пациентов [31]. Аналогичные данные были получены в работах Singh M.M. и Kay S.R., которые показали, что нарушение безглютеновой безказеиновой диеты больными шизофренией негативно влияло на эффективность медикаментозной терапии, в то время как возвращение к строгому соблюдению диеты вновь приводило к улучшению состояния пациентов [32]. В 1984 г. в рамках крупного эпидемиологического исследования была проанализирована заболеваемость шизофренией среди взрослых жителей тихоокеанских островов. Авторы показали, что на фоне традиционного для региона питания с низким содержанием злаковых продуктов в рационе хроническая форма шизофрении была выявлена лишь у 2 из 65 000 обследованных.

Последующее приобщение к западной диете, включающей пшеничные продукты и пиво, способствовало росту заболеваемости шизофренией до уровня, соответствующего европейским показателям [33]. Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, дальнейшие клинические исследования, аналогично таковым при аутизме, продемонстрировали довольно противоречивые результаты в отношении эффективности безглютеновой диеты при шизофрении, указывая в том числе на то, что, вероятно, существует отдельная группа больных, для которых диетотерапия является эффективной [34–36]. Несмотря на существующую необходимость дополнительных исследований в отношении диетотерапии, безглютеновая диета в настоящее время все же рассматривается как возможное эффективное дополнение к стандартной терапии при шизофрении согласно современным рекомендациям [37].

При анализе структуры заболеваний, в отношении которых в настоящее время обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, особый интерес вызывают возможные механизмы ассоциации употребления глютена с поражением центральной и периферической нервной системы. Первые исследования в этом направлении были проведены преимущественно среди больных целиакией. В середине XX в. ученые предполагали возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции, в формировании неврологических нарушений [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B₁₂, а также фолиевая кислота, железо обладают нейротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [38–40]. Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементозов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты последующих исследований, продемонстрировавших возможность

развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или при отсутствии дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [21, 41]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [3] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Эти данные, наряду с указаниями на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки, подтверждают возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы и соответствуют современному пониманию целиакии как системного иммуноопосредованного заболевания [21, 42].

Однако объяснить аналогичным образом нейротропное воздействие глютена при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену или таких заболеваниях, как аутизм и шизофрения, довольно затруднительно, поскольку в их патогенезе отсутствует патологическая иммунная реакция в слизистой кишечника, приводящая к выработке аутоантител, попадающих в системную циркуляцию. Современные представления о потенциальных механизмах поражения центральной нервной системы на фоне употребления глютена основаны на понимании функционирования структуры, которая в научной литературе обозначена как «Gut-Brain Axis» – ось взаимодействия кишечника и ЦНС.

Первые предположения о существовании данной системы можно найти еще в трудах античных ученых, однако ее четкое анатомическое описание впервые представили Auerbach и Meissner, определившие наличие энтеральной нервной системы в структуре кишечной стенки [43]. Взаимодействие между структурами ЖКТ и ЦНС осуществляется в обоих направлениях и опосредуется комплексом нейрональных, эндокринных, метаболических и иммунологических механизмов [44]. Имеющиеся результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать возможные нарушения оси взаимодействия между ЖКТ и ЦНС у пациентов, страдающих не ассоциированной с целиакией непереносимостью глютена, аутизмом и шизофренией, при этом роль глютена в формировании подобных нарушений высоко вероятна.

Определенную роль в патогенезе обсуждаемых заболеваний отводят повышенной проницаемости слизистой кишечника для различных антигенов [45, 46]. В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Активатором экспрессии зонулина в том числе является глютен. Нарушение тесных связей между энтероцитами на фоне активации продукции зонулина приводит к избыточному проникновению различных антигенов во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов, способных в том числе оказывать нейротропное действие [47]. Существует предположение, что зонулин может способствовать повышению проницаемости и гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение антигенов и продуктов иммунного ответа в центральную нервную систему [47].

Интересно, что глютен путем активации экспрессии зонулина

облегчает проникновение во внутреннюю среду организма и для самого себя. При этом одним из продуктов частичного расщепления глютена в желудочно-кишечном тракте является глиадорфин (глютеморфин) – пептид, обладающий опиоидной активностью, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфическими рецепторами [48]. В норме данные пептиды подвержены дальнейшему расщеплению до аминокислот и не оказывают нейротропного действия, однако в условиях повышенной проницаемости кишечника и активном употреблении глютеносодержащих продуктов опиоидное действие может активно реализоваться. Аналогичной опиоидной активностью обладают продукты метаболизма казеина коровьего молока – казоморфины, что лежит в основе частых рекомендаций соблюдения безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме [49]. Кроме того, имеются данные, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в центральной нервной системе. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина в веществе головного мозга [50].

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу того, что употребление глютена у определенных пациентов может приводить к формированию патологической иммунной реакции в слизистой кишечника, отличной от специфического иммунного ответа, характерного для целиакии. Исследования Schuppan D. et al. указывают на значимую роль в развитии системной иммунной реакции на фоне употребления глютена белков семейства ингибиторов амилазы и трипсина, являющихся составной частью белковой фракции пшеницы. Данные белки характеризуются устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и способны связываться с Toll-подобными

рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в слизистой кишечника, активируя продукцию провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в том числе в центральной нервной системе [51–53]. Воздействие ингибиторов амилазы-трипсина в настоящее время рассматривается в качестве ключевого патогенетического механизма развития системных проявлений, включая различные неврологические расстройства, при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену [51].

Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и формированием неврологических и психиатрических нарушений может быть опосредован через состав кишечной микробиоты, который подвержен изменениям в зависимости от характера питания. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являющиеся продуктом метаболизма представителей кишечной микробиоты, опосредуют метаболический путь взаимодействия между структурами ЖКТ и ЦНС [54]. Существуют данные, указывающие на то, что профиль КЖК в кале больных аутизмом отличается от здоровых детей [55]. При этом лабораторные исследования свидетельствуют о том, что, например, инфузия пропионовой кислоты в структуры головного мозга крыс может приводить к формированию у животных аутистического поведения и агрессии [56]. В пользу потенциального влияния продуктов метаболизма кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы указывают также результаты исследования Sandler R.H. et al., которые продемонстрировали, что введение больным аутизмом ванкомицина – антибактериального препарата широкого спектра действия – может уменьшать проявления агрессии у пациентов [57]. Представители кишечного микробиоценоза способны синтезировать различные нейротрансмиттеры, включая серотонин, мелатонин, катехоламины, гистамин, которые могут также оказывать

определенное влияние на функционирование оси взаимодействия кишечника и ЦНС [58]. Исследования Desbonnet L. et al. продемонстрировали, что состав микробиоты может определенным образом влиять на профиль цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками в подслизистом слое кишечника. Авторы указывают на то, что представители микробиоценоза способны снижать концентрацию провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6) и модулировать уровень противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [59]. При этом цитокины могут оказывать как прямое повреждающее воздействие на структуры центральной нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер с помощью специфических переносчиков, так и опосредованный эффект путем активации афферентных волокон блуждающего нерва [60].

Понимание роли диеты в формировании определенного состава кишечной микробиоты легло в основу ряда лабораторных и клинических исследований, целью которых явилась попытка модуляции функционирования центральной нервной системы с помощью диетотерапии.

В частности, исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведение крыс [61, 62]. Tillisch K. et al. показали, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [63]. Несмотря на недостаток аналогичных контролируемых исследований в отношении безглютеновой диеты, анализ потенциальных механизмов взаимосвязи употребления глютена с заболеваниями центральной нервной системы определяют перспективы ее использования в комплексе терапевтических мероприятий при таких заболеваниях, как аутизм, шизофрения, а также различных когнитивных нарушениях, депрессии и других неврологических расстройствах. ■

Список литературы

1. Brown C.W. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson, 1908.
2. Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*. – 1925; i: 75–77.
3. Cooke W.T., Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*. – 1966; 89: 683–722.
4. Hadjivassiliou M., Gibson A., Davies-Jones G.A.B., Lobo A., Stephenson T.J., Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*. – 1996; 347: 369–71.
5. Luostarinen L., Pirttilä T., Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*. – 1999; 42: 132–135.
6. Holmes G.K.T. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G., Anderman F., Naccarato S., et al, eds. *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Celiac Disease*. London: John Libbey. – 1997; 251–264.
7. Briani C., Zara G., Alaedini A. et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*. – 2008; 195: 171–75.
8. Chin R.L., Latov N., Green P. et al. Neurologic Complications of Celiac Disease. *J Clin Neuromusc Dis*. – 2004; 5: 129–137.
9. Hu W.T., Murray J.A., Greenaway M.C., Parisi J.E., Josephs K.A. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. – 2006; 63: 1440–6.
10. Currie S., Hadjivassiliou M., Clark M. et al. Should we be «nervous» about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2012; 83: 1216–21.
11. Zelnik N., Pacht A., Obeid R., Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*. – 2004; 113: 1672–6.
12. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. – 2016; 01: 6–19.
13. Abele M., Buřrk K., Schöls L. et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*. – 2002; 125: 961–968.
14. Kaplan J.G., Pack D., Horoupian D. et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*. – 1988; 38: 642–645.
15. Muller A.F., Donnelly M.T., Smith C.M. et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*. – 1996; 91: 1430–1435.
16. Lionetti E., Francavilla R., Pavone P. et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. – 2010; 52 (8): 700–7.
17. Luostarinen L., Himanen S.L., Luostarinen M. et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003; 74: 490–494.
18. Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H. et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. – 2003; 60: 1581–1585.
19. Parisi P., Pietropaoli N., Ferretti A. et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*. – 2015 Feb; 25: 181–3.
20. İřıkay S., Hizli ř., řořkun S., Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol*. – 2015 Dec; 52 (4): 272–7.
21. Lichtwark I.T., Newnham E.D., Robinson S.R., et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014; 40: 160–70.
22. Volta U., Caio G., De Giorgio R. et al. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2015 Jun; 29 (3): 477–91.
23. Volta U., Bardella M.T., Calabr A. et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. – 2014; 12: 85.
24. Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S. et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. – 2014; 164: 463e7.
25. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G. (2014) Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. – 133: 872–883.
26. Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasik J. et al. Gluten and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. – 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s00394-017-1483-2.
27. Lyra L., Rizzo L.E., Sunahara C.S. et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*. – 2017 Mar-Apr; 135 (2): 192–201.
28. Sathe N., Andrews J.C., McPheeters M.L. et al. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*. – 2017 Jun; 139 (6). pii: e20170346.
29. Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q*. – 1953; 27: 663–681.
30. Dohan F.C. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand*. – 1966; 42: 125–152.
31. Dohan F.C., Grasberger J., Lowell F., Johnston H., Arbogast A.W. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk- and cereal-free diet. *Br J Psychiatry*. – 1969; 115 (522): 595–596.
32. Singh M.M., Kay S.R. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*. – 1976; 191 (4225): 401–402.
33. Dohan F.C., Harper E.H., Clark M.H. et al. Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol. Psychiatry*. – 1984; 19: 385–399.
34. Vlissides D.N., Venulet A., Jenner F. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*. – 1986; 148 (4): 447–452.
35. Potkin S.G., Weinberger D., Kleinman J. et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. – 1981; 138 (1208): 11.
36. Osborne M., Crayton J.W., Javaid J., Davis J.M. Lack of effect of a gluten-free diet on neuroleptic blood levels in schizophrenic

- patients. *Biol Psychiatry*. – 1982; 17 (5): 627–629.
37. Arroll M.A., Wilder L., Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutrition Journal*. – 2014; 13: 91.
 38. Murray-Kolb L.E., Beard J.L. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*. – 2007; 85: 778–87.
 39. Balion C., Griffith L., Striffler L. et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. – 2012; 79: 1397–405.
 40. Ramos M., Allen L., Mungas D. et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. – 2005; 82: 1346–52.
 41. Kieslich M., Errázuriz G., Posselt H.G., Moeller-Hartmann W., Zanella F., Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*. – 2001; 108 (2): E21.
 42. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2012 Jan; 54 (1): 136–60.
 43. Udit S., Gautron L. Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. *Front. Neurosci*. – 2013; 7: 134.
 44. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A. et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. – 2016; 50 (4): 747–760.
 45. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A. et al (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 51: 418–424.
 46. D'Eufemia P., Celli M., Finocchiaro R. et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. – 1996; 85: 1076–1079.
 47. Lu R., Wang W., Uzzau S. et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (zot) receptor from human brain. *J. Neurochem*. – 2000; 74: 320–326.
 48. Shattock P., Kennedy A., Rowell F., Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct*. – 1990; 3: 328–345.
 49. Ly V., Bottelier M., Hoekstra P.J. et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2017 Feb 11. doi: 10.1007/s00787-017-0959-1.
 50. Choi S., DiSilvio B., Fernstrom M.H., Fernstrom J.D. Meal ingestion, aminoacids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav*. – 2009; 98: 156–62.
 51. Schuppan D., Pickert G., Ashfaq-Khan M. et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2015 Jun; 29 (3): 469–76.
 52. Turrin N.P., Plata-Salam C.R. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull*. – 2000; 51: 3–9.
 53. Banks W.A., Farr S.A., Morley J.E. Entry of bloodborne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. – 2002; 10: 319.
 54. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A. et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*. – 2016; 50 (4): 747–760.
 55. Wang L., Christophersen C.T., Sorich M.J. et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci*. – 2012; 57: 2096–2102.
 56. Thomas R.H., Meeking M.M., Mephram J.R. et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J. Neuroinflammation*. – 2012; 9: 153.
 57. Sandler R.H., Finegold S.M., Bolte E.R., Buchanan C.P., Maxwell A.P., Vaisanen M.L. et al. Shortterm benefit from oral vancomycin treatment of regressiveonset autism. *J. Child Neurol*. – 2000; 15 (7): 429–435.
 58. Iyer L.M., Aravind L., Coon S.L., Klein D.C., Koonin E.V. Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*. – 2004; 20 (7): 292–299.
 59. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res*. – 2008; 43: 164–174.
 60. Irwin M.R., Miller A.H. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun*. – 2007; 21: 374–383.
 61. Bercik P., Denou E., Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. – 2011; 141: 599–609.
 62. Heijtz R.D., Wang S., Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*. – 2011; 108: 3047–52.
 63. Tillisch K., Labus J., Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. – 2013; 144: 1394–401.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №2, 2018 г., стр. 156–161.

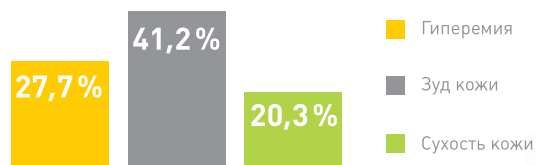
ЖИДКИЙ УГОЛЬ® ДЛЯ ДЕТЕЙ

комплекс с пектином

Применение «Жидкого угля для детей» в составе комплексной терапии:

✓ **Атопического дерматита¹**
сокращает сроки купирования основных
симптомов на 20,3–41,2%.

Сокращение длительности проявления симптомов



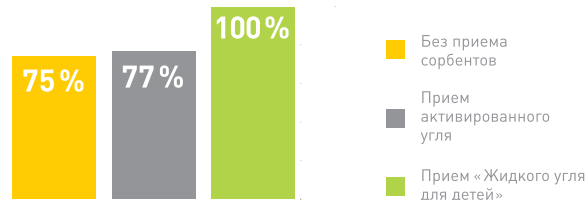
✓ **Инфекционных заболеваний ЖКТ²**
снижает длительность заболевания при бактериальных
инфекциях на 21,4%, а при вирусных – на 28,6%.

Сокращение сроков лечения



✓ **Лямблиоз³:**
■ сокращает сроки купирования интоксикации на 25%,
диарейного синдрома на 40%;
■ у 100% больных обеспечивает санацию кишечника
от лямблий на 10-й день лечения.

Доля пациентов с полной санацией кишечника



НОВЫЙ ДИЗАЙН УПАКОВКИ!



Продукт прошел
клинические исследования



Жидкая форма приема:
удобно давать детям



Не вызывает запоров

СОРБЕНТ ДЛЯ КУРСОВОГО ПРИЕМА

ПРИЯТНЫЙ
ЯБЛОЧНЫЙ
ВКУС



АКВИОН | Доказанная
эффективность

Подробная информация на сайте
g-ygol.ru



¹ Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Рошупкин А. Н. и др. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «случай-контроль» // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 15 [3]. – С. 268-272.
² Алиева Т. Ф. и др. Эффективность применения сорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Практика педиатра. – 2017. – Июнь. – С. 50-57.
³ Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Головачёва Е. И., Рошупкин А. Н. и др. Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей // Доктор.Ру. Педиатрия. – 2016. – № 6 [123]. – С. 33-38.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Код ВАК 14.01.06; 13.00.03

Детский аутизм и системные нарушения речи: особенности и принципы дифференциальной диагностики



С.Ю. Бенилова – к.м.н., врач-психиатр высшей квалификационной категории
Центр развития речи «АиБ», г. Москва

В статье представлены результаты более чем двадцатилетней научно-практической работы с неговорящими детьми с отсутствием вербальных средств общения и расстройством аутистического спектра (РАС). Цель исследований – выявление диагностически значимых клинических проявлений, характерных для специфических расстройств развития речи и детского аутизма, фиксирование сроков появления позитивных новообразований в психоречевом развитии и редукции психопатологических симптомов. Использовались методы: клиническое наблюдение (общее клиническое, неврологическое, психопатологическое, логопедическое), психологический, нейропсихологический, статистический. Дети прошли полное обследование у психиатра, невролога, логопеда, дефектолога, нейропсихолога, психолога. Проводилась функциональная диагностика: электроэнцефалография, эхоэнцефалография, реоэнцефалография или ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, по показаниям – магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга. Все данные верифицированы. Полученные данные продемонстрировали обоснованность предложенной комплексной нейрореабилитации неговорящих детей с синдромом РАС: по прошествии 18–24 месяцев от начала проведения нейрореабилитации диагноз детского аутизма подтвержден у 16,9% детей, у 83,1% изменен на системное нарушение речи, в основном – сенсомоторную алалию.

Ключевые слова: диагностика, аутизм, системные нарушения речи, клинические проявления.
S.Y. Benilova – Candidate of Medicine, Psychiatrist of Highest Qualification Category
Center for Speech Development «A&B», Moscow

Children's autism and systemic speech disorders: peculiarities and principles of differential diagnostics

Abstract. The article presents the results of more than two decades of practical work with non-speaking children possessing no means of verbal communication and having autism spectrum disorder (ASD). The research is aimed at revealing diagnostically significant clinical symptoms typical of specific developmental speech disorders and children's autism, and at determination of the time of emergence of positive new features in psycho-linguistic development and reduction of psychopathological symptoms. The author uses the method of clinical observation (general clinical, neurological, psychopathological, and logopedic), and the psychological, neuropsychological and statistical methods. The children were subject to complete observation by a psychiatrist, neurologist, logopedist, defectologist, neuropsychologist and psychologist. Functional diagnostics including electroencephalography, echoencephalography, rheoencephalography or Doppler echocardiography of the *cerebrovascular system* and, if necessary, magnetic resonance imaging or computed tomography of the brain. All data have been verified. The data obtained corroborated the importance of the suggested complex neuro-rehabilitation of non-speaking children with ASD: 18–24 months after the beginning of neuro-rehabilitation, the diagnosis of children's autism was confirmed in 16,9% of children; in 83,1% of children it was changed into systemic speech disorder – in most cases sensory-motor alalia.

Keywords: diagnostics, autism, systemic speech disorders, clinical manifestations.

За последние десятилетия как за рубежом, так и в нашей стране прослеживается отчетливая тенденция к увеличению числа детей с детским аутизмом (ДА) и системными нарушениями развития речи (СНРП). По нашим наблюдениям, диагностирование проводится нередко на основании только внешних проявлений у ребенка, без углубленного изучения клинико-анамнестических данных, состояния микро- и макросреды и детско-родительских отношений, конституциональных особенностей, без наблюдения за пациентом в динамике на фоне комплексной нейрореабилитации.



В становлении ДА, по данным отечественных авторов, выделены «донозологический, доканнеровский и каннеровский этапы:

- ❖ Донозологический этап (конец XIX – начало XX в.). К этому периоду относятся единичные описания детей с поведением, отличающимся стремлением к одиночеству, отказу от взаимодействия с окружающими.
- ❖ Доканнеровский этап (20–40-е гг. XX вв.). ...Было сформулировано понятие «аутизма как основного признака шизофрении у взрослых больных», ...показана возможность формирования аутизма в рамках детской шизофрении.
- ❖ Каннеровский этап (40–90-е гг. XX вв.) назван по имени американского психиатра Каннера, который в 1943 году описал детей, не способных к речевому и аффективному контакту с окружающими. Эти дети с первых лет жизни не могли общаться даже с близкими людьми, отличались однообразным поведением, расстройствами речи и задержкой психического развития [24, с. 700–701]. Позже, опираясь на исследования, Каннер отграничил ранний детский аутизм от шизофренического психоза.

В последующие годы представления о природе и сущности аутизма изменялись неоднократно. Некоторые исследователи считали, что детский аутизм имеет психогенную природу, другие дискутировали о связи аутистического синдрома и шизофрении. В дальнейшем исследования аутизма показали, что это достаточно специфическое расстройство с клинически выраженным синдромом РАС, но также может быть и при других заболеваниях, обусловленных хромосомной, эндокринной и ранней патологией головного мозга органического генеза, а также после тяжелых черепно-мозговых травм и нейроинфекций

[9, 13, 2]. При постановке диагноза должны присутствовать признаки нарушения развития в течение первых 3 лет жизни [17]. Сейчас считается очевидным, что кроме классического синдрома аутизма существуют расстройства, которые имеют характеристики, сходные с основным синдромом. В настоящее время группу аутистических и похожих на аутизм заболеваний относят к РАС [18]. Все основные диагностические критерии (DSM-III-R, DSM-IV и, согласно международной классификации болезней МКБ-10, принятой в России, класс V, шифр F84.0) сходятся в том, что для постановки диагноза ДА должны присутствовать три основных нарушения: недостаток социального взаимодействия, недостаток взаимной коммуникации и недоразвитие воображения, которое проявляется в ограниченном спектре поведения [28]. Это общее расстройство психического развития, при котором отмечаются качественные нарушения коммуникации и социального взаимодействия, стереотипные формы поведения, деятельности, интересов, игр и активности, нарушения эмоционального развития, когнитивных процессов и речевого развития. ДА включен в группу первичных расстройств, т.е. охватывающих все области психики. Распространенность ДА, по данным большинства исследователей, составляла 4–5 случаев на 10 000 детей, эти показатели достаточно стабильные: в первом эпидемиологическом исследовании, проведенном V. Lotter в 1966 г., распространенность ДА была на этом же уровне [34]. К.С. Лебединская уже в 1992 г. отмечала повышение распространенности до 12–15 на 10 000 детей [21]. За последние десятилетия количество детей с аутизмом, по разным источникам, выросло в 10 раз [23, 31]. В нашей стране статистика показывает, что за последнее время количество страдающих ДА детей увеличилось более чем в 3 раза. Считается, что тенденция к росту сохранится и в будущем. По данным обращаемости детей в ЦПРиН и центр развития речи «АиБ», уве-

личилась и распространенность системных нарушений развития речи (СНРР), а именно экспрессивно-импрессивной речи, с 10,7% в 2004 г. до 37,5% в 2016 г. (данные верифицированы). Такое увеличение распространенности ДА и СНРР свидетельствуют о большой актуальности диагностики данных расстройств и поиска новых комплексных путей нейрореабилитации для этих категорий детей.

Имеются выраженные гендерные различия в распространенности ДА. Большинство исследователей указывают, что аутизм в 2,5–4 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, тогда как нарушения у девочек носят более деструктивный характер [3, 29]. Многие исследователи в клинической картине ДА выделяют наиболее характерные и постоянно присутствующие симптомы, но считают, что не все из них нозологически специфичны [1, 3, 30, 33, 36, 37, 38]. Как указывает В.М. Башина с соавторами [4], ДА – это группа состояний эндогенного, конституционального и органического генеза. По данным И.А. Скворцова [26], отмечаются незрелость нейронов во фронтальной коре, расширение желудочковой системы. Также на ЭЭГ регистрируются изменения в частотных характеристиках электрической активности мозга, преобладание десинхронизации основного ритма и усиление медленноволновых ритмов. Мы наблюдаем такие же изменения у детей с ранним органическим поражением и СНРР.

Согласно МКБ-10, выделяются следующие диагностические критерии ДА.

1. Качественные нарушения реципрокного взаимодействия, неспособность адекватно использовать для регулирования социального взаимодействия зрительный контакт, мимику, жестикуляцию; неспособность к установлению взаимосвязей со сверстниками; отсутствие социоэмоциональной зависимости, модуляции поведения в соответствии с социальной ситуацией; отсутствие общих интересов

или достижений с другими людьми.

2. Качественные аномалии в общении, проявляющиеся минимум в одной из следующих областей: задержка или полное отсутствие спонтанной речи, без попыток компенсировать этот недостаток жестиком и мимикой; относительная неспособность к диалогу; повторяющаяся и стереотипная речь; отсутствие разнообразных спонтанных ролевых игр или подражательных игр.

3. Ограниченные, повторяющиеся и стереотипные поведение, интересы и активность; поглощенность стереотипными интересами; внешне навязчивая привязанность к специфическим, нефункциональным поступкам; стереотипные моторные манеризмы; повышенное внимание к частям предметов или к их запаху, осязанию поверхности, издаваемому ими шуму или вибрации.

Нарушения речи при ДА нередко являются первым проявлением заболевания и носят стойкий характер. Особенно это проявляется в раннем дошкольном возрасте, когда речевая деятельность у этих детей не формируется и отсутствуют вербальные средства общения. Для детей с аутистическими проявлениями характерны следующие особенности: недифференцированный плач, вызывающий трудности в интерпретации, малоактивное или необычное гуление, напоминающее визг или крик, отсутствие звуковой имитации, выраженное нарушение понимания обращенной к ребенку речи и его понимания [2, 17]. Речевые расстройства весьма разнообразны, наиболее отчетливо заметны после 3 лет [35, 39]. Исследователи выделяют следующий спектр речевых расстройств: первичный мутизм; формально «правильное» развитие речи до 2–2,5 лет с последующим глубоким распадом; формально «правильное» развитие речи до 2–2,5 лет с последующим регрессом (в 2,5–6 лет) и регрессионно-искаженной динамикой после 5–7 лет; нарушение слухового внимания; недоразвитие речи в сочетании с искажением ее

развития; нарушение понимания обращенной речи; разрыв между импрессивной и экспрессивной сторонами речи: при бытовом понимании обиходных фраз ребенок почти не владеет самостоятельной речью; наличие эхолалий [2, 5, 13]. Если при диагностике ДА формально опираться только на данные критерии, существуют риски недооценки состояния пациента и невозможность выявить другое возможное заболевание (системные нарушения развития экспрессивно-импрессивной речи, умственная отсталость, эндогенные психические заболевания, эндокринные, некоторые наследственные и хромосомные и т.д.), которое также сопровождается РАС. В результате для ребенка определяется единственное направление коррекционной помощи, базирующейся на формировании определенных правил поведения в окружающей среде. Такое положение приводит к тому, что нарушения развития раннего и дошкольного возраста расценивают только как ДА. Как следствие, неправильный диагноз в дальнейшем приводит к снижению социального статуса ребенка, ухудшению качества жизни, к инвалидности. Системные нарушения развития экспрессивной и экспрессивно-импрессивной речи по типу афазии развития (моторные и сенсорные алалии) представлены в МКБ-10 в рубриках нарушения психологического/психического развития – соответственно F80.1 и F80.2. В литературе отмечена высокая распространенность нарушений речевого развития у детей – от 15% до 43%, а у пациентов с церебральной дефицитарностью – у 83% [6, 8, 16, 22, 27, 32]. Различия по частоте встречаемости в зависимости от пола такие же, как и при ДА: у мальчиков в 2,5–4 раза чаще. Для клинической картины СНРП, отмечает В.В. Ковалев [19] и другие исследователи, характерно снижение внимания, памяти и интеллектуальной деятельности; инертность психических и интеллектуальных процессов; церебральная истощаемость при незначительных физи-

ческих и психических нагрузках; трудность переключения активного внимания и его узость; аффективные нарушения – лабильность, раздражительность, возбудимость в одних случаях, эйфорический фон настроения, чередующийся с дисфориями, нередко апатия и безразличие; расстройства волевой сферы – слабость побуждений, вялость или расторможенность поведения, болтливость, усиление примитивных влечений, повышенная психическая истощаемость; социальная дезадаптация. Отличительной особенностью СНРП, особенно импрессивной речи, является отсутствие коммуникативного характера голосовых реакций, бедность и невыразительность звукопроизношения, рудиментарность предречевых этапов [20, 25]. На фоне измененного развития речевых навыков наблюдаются эхолалии, речевые стереотипии и неологизмы. Эти проявления отличаются частотой, не имеют игровой окраски, не направлены на общение, однообразны: вне связи с окружающим повторяются одни и те же слова или бессмысленные неологизмы. Основные клинические характеристики речевых расстройств при СНРП по типу сенсомоторной алалии: слабовыраженный лепет и его отсутствие; запаздывание речевых реакций в раннем возрасте; появление первых слов с 2–3 лет, а иногда и позднее; фразовая речь не формируется самостоятельно или появляется к 5–6 годам и состоит из упрощенных предложений, включающих 2–3 слова; грубые расстройства всех сторон речи – фонематические, фонетические, лексические, грамматические; затруднение понимания обращенной речи при сохранности слуха; нарушение слухового внимания; выраженный разрыв между импрессивной и экспрессивной сторонами речи – при бытовом понимании обиходных фраз ребенок почти не владеет самостоятельной речью; дети часто называют, но не понимают на слух слова, обозначающие любимые ребенком или знакомые ему предметы [6, 14, 25]. На основе



вышесказанного со всей очевидностью можно говорить о вероятной гипердиагностике ДА, связанной с тем, что при ДА и СНРП с выраженным сенсорным компонентом имеются *широкий спектр расстройств аутистического круга* (эхолалии, наличие моторных и речевых стереотипий, «манежное поведение», бесконечные манипуляции каким-либо предметом, однообразные монотонные игры и пр.); *специфические нарушения формирования речи* (отсутствие вербальной речи, полное или недостаточное понимание обращенной речи, отсутствие или непостоянство отклика на обращение, на собственное имя, заметная реакция на слабые звуки и ее отсутствие в ответ на звуки более громкие, неинтонированные вокализации, факты однократного произнесения некоторых слов без дальнейшего их употребления); *нарушения коммуникативной сферы* (отсутствие потребности в общении, избирательные контакты, интровертные реакции); *нарушения эмоционально-поведенческой сферы* (эмоциональная неустойчивость, раздражительность, неустойчивость эмоциональных реакций от аффективных до безучастных, психомоторное возбуждение, слабость побуждений, вялость или расторможенность поведения, усиление примитивных влечений); *нарушение формирования высших психических функций (ВПФ) и интеллектуальной деятельности* (снижение уровня активного внимания и объема кратковременной памяти, повышенная инертность психических процессов, церебральная истощаемость, особенно при психических нагрузках); *проблемы социальной адаптации; сложности дифференциальной диагностики, особенно ранней; отсутствие рекомендаций по оптимальному сочетанию психофармакотерапии, психологической, педагогической, логопедической коррекции и работы с родителями* [9, 13, 14, 15, 25]. Таким образом, остро стоит вопрос о проведении дифференциальной диагностики этих расстройств, в клинической картине которых име-

ются общие клинические проявления [24].

В связи с этим с опорой на теории Л.С. Выготского, А.Р. Лурия в детском отделении ЦПРИН была разработана *система фиксации диагностически значимых показателей* у детей с отсутствием вербального общения, которая исключает возможность диагностики без продолжительных наблюдений за характером формирования ВПФ. Фокус внимания смещается с констатации состояния ребенка на прослеживание динамики его развития, на анализ зоны ближайшего развития, т.е. проводится *следающая диагностика* в динамике: структурированное наблюдение по определенным параметрам в процессе комплексной нейро-реабилитации; обобщение данных (диагностико-прогностические выводы и принятие решения о направлениях коррекции). Основная задача такой диагностики – не только констатация состояния и прослеживание, до какого уровня развития может быть доведен ребенок, а наблюдение за тем, как он переходит с одного уровня формирования ВПФ на другой; прогнозирование обучаемости. С детьми работала бригада специалистов-единомышленников, обеспечивалось взаимодействие специалистов и родителей: логопеда, психолога, педиатра, психиатра, невролога, нейропсихолога, логоритмиста. Данная система диагностики с 1991 г. использовалась для неговорящих детей, поступающих на первичную консультацию в Центр с диагнозом «умственная отсталость», начиная с 1997 г. – для детей, обратившихся с диагнозом ДА. Если у детей на первичном приеме отсутствовала экспрессивная речь, но они использовали невербальные средства коммуникации, были способны к осмысленной игре, участвовали в эмоциональном общении в специально созданных ситуациях, проявляли познавательный интерес, то они сразу поступали на основной курс комплексной нейро-реабилитации. Дети, в отношении которых на первичном приеме трудно было однозначно решить вопрос, обусловлено отсутствие

вербальных средств общения патологическим формированием языковой системы, или умственной отсталостью, или детским аутизмом, направлялись на диагностический курс (ДК), в рамках которого проводилась дифференциальная диагностика. Продолжительность курса – от 6 до 12–18 месяцев, в отдельных случаях – 24 месяца. На основном курсе характер происходящих изменений отмечался каждые 10 занятий, на ДК диагностически значимые показатели фиксировались после каждого занятия. *Содержание ДК*: 1) логопедические занятия; психологические занятия по развитию коммуникативной сферы, игровой деятельности и бытовых навыков; 2) укрепление адаптационных механизмов; 3) фармакотерапия по системе курсовой патогенетической медикаментозной терапии (КПТМ), основанной на одновременном воздействии на все звенья патогенеза и направленной на купирование психопатологических проявлений, неврологических нарушений, восстановление нейрометаболизма, стимулирование когнитивных функций, снятие речедвигательных нарушений, стимуляцию психо-эмоциональной сферы [6, 11, 14]; 4) психотерапевтическая поддержка родителей по системе «Особые дети – особое общение» в процессе обследования, в процессе динамического наблюдения, в процессе непосредственного комплексного и опосредованного нейро-реабилитационного воздействия, на основе когнитивно-поведенческого подхода (коррекция детско-родительских отношений, их гармонизация, создание позитивной комфортной атмосферы для ребенка и родителей, создание ситуации успешности для пациента, превращение родителей в равноправных партнеров нейро-реабилитации) [7, 10]; 5) согласованность действий специалистов. Направления комплексной нейро-реабилитации в рамках ДК: 1) согласованное взаимодействие специалистов, 2) углубленный анализ речевого и социального поведения детей, 3) изучение условий развития ребенка, языковой среды, воспита-

ния, микросоциального окружения, 4) изучение эмоциональной сферы личности ребенка и эмоциональной стороны речи, 5) нейросенсорная коррекция, 6) эрготерапия, 7) психологические занятия по преодолению эмоционально-поведенческих нарушений, 8) развитие коммуникативной сферы, 9) формирование игровой деятельности, 10) выработка бытовых навыков, 10) логопедические занятия с включением обучения чтению с учетом особенности восприятия информации у ребенка – глобального или аналитического [12, 25], 11) фармакотерапия по системе КПМТ, 12) соблюдение принципов психотерапевтической поддержки родителей и детей, 13) коррекция детско-родительских отношений, 14) включение родителей в коррекционно-развивающий процесс. Методы исследования: 1) клиническое наблюдение; 2) нейропси-

хологический; 3) психологический; 4) неврологическое обследование; 5) функциональные исследования – ЭЭГ, ЭХО-ЭГ, РЭГ, УЗДГ сосудов ГМ; 6) биохимический; 7) генетический; 8) МРТ в ангио- и без ангиорежима, КТ по показаниям. Критерии включения детей в исследование: 1) дети с отсутствием вербальных средств общения; 2) возраст детей – от 2 лет 6 мес. до 6 лет; 3) информированное согласие родителей; 4) отсутствие комплексных коррекционных реабилитационных мероприятий последние два месяца перед обращением.

ДК проводился по трем направлениям: **I – дифференциальная диагностика умственной отсталости с СНРР, II – ДА с СНРР, III – сравнительный анализ эмоционально-поведенческих проявлений в дифференциальной диагностике ДА и СНРР** [12, 14]. Во всех группах со-

блюдались единые принципы, направления обследования, содержание следящей диагностики.

I. Дифференциальная диагностика СНРР с умственной отсталостью. На ДК принято 153 ребенка с предварительным диагнозом «умственная отсталость» (из них у 27% поставлена ПМПК) и 1 ребенок с диагнозом «шизофрения». Возрастной диапазон от 2,5 до 6 лет, 98 мальчиков и 55 девочек. Продолжительность курса – от 6 до 12 месяцев. Через 1 год поставлены следующие диагнозы: *сенсомоторная алалия* (экспрессивно-импрессивная афазия развития) – у 1 ребенка; *моторная алалия* (экспрессивная афазия развития) – у 14 детей; *задержки темпов речевого развития* (дисфазия развития) – у 131 ребенка (см. табл. 1).

Таким образом, по окончании ДК **диагноз «Умственная отста-**

Таблица 1

Диагноз при поступлении	Всего детей	Окончательные диагнозы при выписке с ОДК					
		Задержка темпов речевого развития	Моторная алалия	Сенсомоторная алалия	ДА	Шизофрения	Тот же диагноз
Глубокая УО	1	–	–	1	–	–	–
Умеренная УО	16	–	14	–	1	–	1
Легкая УО	135	130	–	–	–	1	4
Шизофрения	1	1	–	–	–	–	–
Итого детей	153	131	14	1	1	1	5

Таблица 2

Общие клинические проявления	Динамика появления новообразований и купирования общих клинических проявлений							
	системное недоразвитие речи, %				детский аутизм (абсол. числа)			
	60 дней	120 дней	180 дней	360 дней	60 дней	120 дней	180 дней	360 дней
появление речевых форм	31,9	17	19,2	21,3	0	0	0	1*
появление коммуникативных реакций	25,6	55,3	6,4	2,1	0	0	1**	1***
купирование психомоторного возбуждения	27,7	48,6	19,1	0	0	0	1	1
купирование «манежного поведения»	17	57,9	21,3	0	0	0	1****	1*****
купирование стереотипий	6,4	34	29,8	19,2	0	0	0	1
купирование эхололий	4,3	8,5	55,3	21,3	0	0	0	1

Примечание. * – до 10 слов, ** – формальные и кратковременные реакции, *** – реакция на обращение, **** – проявления стали значительно реже, ***** – снизилась интенсивность.



Таблица 3. Сравнительный анализ частоты нарушений при детском аутизме

Нарушения	При поступлении – баллы (%)						Через 18 месяцев – баллы (%)					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
двигательная расторможенность и импульсивность	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	100
нарушение активности внимания и церебральная истощаемость	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	100
тревожно-фобические расстройства	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	100
негативизм и отказ от продуктивной деятельности	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-	100
нарушение детско-родительских отношений	-	-	-	-	-	100	30,0	-	30,0	10,0	30,0	-
низкая самооценка и неуверенность в своих возможностях	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
депрессивное поведение	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
социально-тревожное расстройство	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
тикозное расстройство	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
неорганический энурез	-	-	-	-	-	10,2	-	-	-	10,2	-	-

Таблица 4. Сравнительный анализ частоты нарушений при сенсомоторной алалии

Нарушения	При поступлении – баллы (%)						Через 18 месяцев – баллы (%)					
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
двигательная расторможенность и импульсивность	-	-	-	-	-	100	24,5	32,7	42,8	-	-	-
нарушение активности внимания и церебральная истощаемость			2,0	14,3	24,5	59,2	14,3	34,7	30,6	20,4		
тревожно-фобические расстройства				6,1	28,6	65,3	22,4	18,4	24,5	34,7		
негативизм и отказ от продуктивной деятельности			6,1	14,3	32,7	46,9	18,4	34,7	24,5	14,3	8,1	
нарушение детско-родительских отношений			2,0	8,2	59,2	26,5	40,8	16,3	20,4	8,2	4,1	6,1
низкая самооценка и неуверенность в своих возможностях				16,3	42,9	36,7	10,2	34,7	20,4	30,6		
депрессивное поведение					8,2	79,5	55,1	22,4	10,2			
социально-тревожное расстройство					8,2	79,5	12,2	16,3	24,5	34,7		
тикозное расстройство				6,4	8,5	16,3	12,2	10,2	8,2			
неорганический энурез				4,1	8,1	4,1	6,1	10,2				

лость» был снят у 95,4% (146 человек) наблюдавшихся детей и изменен на системное нарушение речи, а 4,6% (7 детей) переведены в специализированные профильные учреждения: у пятерых подтвержден диагноз «умственная отсталость», двум поставлены диагнозы шизофрения (1 ребенок) и ДА (1 ребенок).

II. Дифференциальная диагностика ДА с СНРР. ДК проводился в детском отделении ЦПРиН г. Москвы и центре развития речи

«АиБ» г. Москвы с 2001 по 2016 г. у 119 неговорящих детей (82 мальчика, 37 девочек, возраст – от 2,5 до 6 лет), поступивших без вербальных средств общения и с выраженными проявлениями РАС. Выявлены клиничко-анамнестические данные: осложнения антенатального периода (системные нарушения речи – 87,4%, детский аутизм – 15,6%); осложнения интранатального периода (системные нарушения речи – 78,4%, детский аутизм – 9,8%); осложнения не-

онатального периода (системные нарушения речи – 52,3%, детский аутизм – 8,1%); заболевания на 1-м году жизни (системные нарушения речи – 100%, детский аутизм – 41,0%). Зафиксирована динамика показателей «эмоционально-поведенческие реакции», «понимание речи», «соотношение названия предметов с самими предметами», «формирование совместной игровой деятельности», «появление коммуникативных жестов», «состояние экспрессивной

речи», «способность к произвольной невербальной деятельности», «появление чувства юмора», «уровень принятия помощи», «самостоятельное выполнение заданий», «способность к переносу полученных навыков», «способность ориентироваться в ситуации занятия, реагировать действием или репликой, вовлекаться в игры», «умение ждать очереди в совместной игре», «появление интереса к занятиям», «снижение уровня персеверативных реакций». При проведении ДК регистрировались зарождающиеся речи, процесс ее активизации, нормализация эмоционально-поведенческой и коммуникативной деятельности. Диагноз ДА снимался, когда были четко зафиксированы изменения. Сроки изменения диагноза ДА на СНРР (сенсомоторную алалию): через 4 месяца – у 6,7% наблюдаемых, через 6 мес. – у 43,7%, через 12 мес. – у 19,3%, через 18 мес. – у 5,0%, через 24 мес. – у 8,4%. Из 119 детей, поступивших с диагнозом ДА и прошедших ДК, у **83,1% детей диагноз был изменен на СНРР (сенсомоторная алалия); у 16,9% подтвержден диагноз детского аутизма** (см. табл. 2).

III. Сравнительный анализ эмоционально-поведенческих проявлений в дифференциальной диагностике ДА и СНРР. В рамках ДК осуществлялась дифференциальная следящая диагностика с выявлением значимых эмоционально-поведенческих нарушений, общих для СНРР и ДА, фиксирование сроков появления позитивных новообразований в психоречевом развитии и редукции психопатологических проявлений, к которым относятся двигательная расторможенность и импульсивность, нарушение активности внимания и церебральная истощаемость, тревожно-фобические расстройства, негативизм и отказ от продуктивной деятельности, нарушение детско-родительских отношений, неорганический энурез. В течение 2012–2016 гг. в детском отделении ЦПРН ДЗМ и центра развития речи «АиБ» г. Москвы проводилось наблюдение за 59 неговорящими детьми (41 мальчик, 18 девочек, возраст – от 2 лет 8 мес. до 6 лет), поступивших без вербальных средств общения, с выраженными проявлениями расстройств аутистического спектра. Оценка ди-

намики эмоционально-поведенческих расстройств проводилась по пятибалльной шкале: от 0 баллов (отсутствие патологических проявлений) до 5 баллов (грубо выраженные психопатологические проявления). Выраженность и частота эмоционально-поведенческих нарушений у детей, которым через 18 мес. проведения ДК диагноз был изменен на СНРР, существенно уменьшилась и стала менее актуальной. Уровень этих расстройств у детей с ДА оставался таким же выраженным, как и при поступлении. Сравнительный анализ частоты эмоционально-поведенческих нарушений *при поступлении и через 18 месяцев* при ДА и СНРР представлен в таблицах 3 и 4.

Через 18 месяцев с начала проведения нейрореабилитации **диагноз «детский аутизм» подтвердился у 16,9% детей, диагноз «сенсомоторная алалия» поставлен 83,1% пациентов.**

Сравнительный анализ приведенных данных исследования достоверно показал обоснованность аргументации проведения предложенной системы дифференциальной диагностики. ■

Список литературы

1. Башина В.М. О синдроме раннего детского аутизма Каннера / В.М. Башина // Невропатология и психиатрия. – 1974. – Т. 74. – Вып. 10.
2. Башина В.М. К особенностям коррекции речевых расстройств у больных с ранним детским аутизмом / В.М. Башина, Н.В. Симашкова. // Исцеление: альманах. – М., 1993.
3. Башина В.М. Аутизм в детстве / В.М. Башина. – М.: Медицина, 1999.
4. Башина В.М. Детский аутизм процессуального генеза: вопросы патогенеза, клиника и дифференциальная диагностика / В.М. Башина, М.Г. Красноперова // Психиатрия и психотерапия. – 2004. – Т. 6. – №1.
5. Белоусова М.В. Расстройства аутистического спектра в практике детского врача / М.В. Белоусова, В.Ф. Прусак, М.А. Уткузова // Практическая медицина. Неврология: сб. тр. – Казань, 2009. – №06 (09).
6. Бенилова С.Ю. Курсовая патогенетическая медикаментозная терапия в комплексном лечении тяжелых речевых расстройств у детей дошкольного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09: защищена 23.12.2044 / Бенилова Светлана Юрьевна. – М., 2004.
7. Бенилова С.Ю. Особые дети – особое общение / С.Ю. Бенилова // Воспитание и обучение детей с нарушением развития. – М., 2006. – №2.
8. Бенилова С.Ю. Сравнение клинико-anamnestических данных у дошкольников с дисфазией и афазией развития / С.Ю. Бенилова // Логопедия сегодня. – М., 2009. – №1 (23).
9. Бенилова С.Ю. Дифференциальная диагностика системных нарушений речи с детским аутизмом (опыт работы с неговорящими детьми) / С.Ю. Бенилова // Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья: сб. трудов V Междунар. конгр. (17–20 сент. 2013 г., г. Москва). – М., 2013.
10. Бенилова С.Ю. Влияние стиля общения с детьми на их развитие, деятельность и интеграцию: учеб. пособие для педагогов, дефектологов, психологов и детских врачей / С.Ю. Бенилова. – М.: Секачев, 2014.
11. Бенилова С.Ю. Патогенетические подходы к комплексному лечению нарушений речи у детей и подростков с последствиями органического поражения центральной нервной системы: пособие для врачей / С.Ю. Бенилова // Курсовая патогенетическая медикаментозная терапия: пособие для врачей / С.Ю. Бенилова. – М.: Секачев, 2016.
12. Бенилова С.Ю. Ориентировочно-диагностический курс медико-педагогического воздействия для детей с тяже-



- лыми нарушениями речи / С.Ю. Бенилова, Т.С. Резниченко // Дефектология. – 1999. – №6.
13. Бенилова С.Ю. Новые подходы к проблеме дифференциальной диагностики системных нарушений речи и детского аутизма / С.Ю. Бенилова, Т.С. Резниченко // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – М., 2010. – №1.
 14. Бенилова С.Ю. Логопедия. Системные нарушения речи (этиопатогенез, классификации, коррекция, профилактика) / С.Ю. Бенилова, Л.Р. Давидович. – М.: МПСУ; Воронеж: МОДЭК, 2014.
 15. Вакула И.Н. Место атипичных нейролептиков в реабилитации детей с аутизмом в рамках системного подхода / И.Н. Вакула, Ю.Ш. Васянина, З.Х. Горбунова, И.Ю. Мальфина, З.И. Цику // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2007. – Т. 9. – №3.
 16. Волкова Л.С. Логопедия / Л.С. Волкова, Р.И. Лалаева, Е.М. Мастюкова. – М.: Просвещение: Владос, 1995.
 17. Гилберг К. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты // К. Гилберг, Т. Питерс. – СПб.: ИСПиП, 1998.
 18. Гилберг К. Аутизм. Медицинские и педагогические аспекты: кн. для педагогов-дефектологов / К. Гилберг, Т. Питерс; пер. с англ. О.В. Деряевой; под науч. ред. Л.М. Шипицыной, Д.Н. Исаева. – М.: Гуманит. изд. центр «ВЛАДОС», 2003.
 19. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста / В.В. Ковалев. – М.: Медицина, 1995.
 20. Козловская Г.В. Нарушения речи, специфические для раннего онтогенеза / Г.В. Козловская // Раннего онтогенеза психические нарушения: справочник по психологии и психиатрии детского и подросткового возраста / под ред. С.Ю. Циркина. – СПб., 1999.
 21. Лебединская К.С. Ранний детский аутизм / К.С. Лебединская // Детский аутизм: хрестоматия / Междунар. ун-т им. Р. Валленберга. – СПб., 1997.
 22. Матвеева Н.А. Гигиенические вопросы реабилитации детей с нарушениями речи / Н.А. Матвеева, А.В. Леонов // Гигиена специальных учреждений для детей с отклонениями в состоянии: сб. науч. трудов. – Л., 1990.
 23. Попов Ю.В. Современная клиническая психиатрия / Ю.В. Попов, В.Д. Вид. – М.: Экспертное бюро, 1997.
 24. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
 25. Резниченко Т.С. Обучение чтению как средство коррекции системных нарушений речи у дошкольников: автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.03: защищена 21.05.2007 / Резниченко Татьяна Семеновна. – М., 2007.
 26. Скворцов И.А. Роль перивентрикулярной области мозга в нейроонтогенезе ребенка (в норме и при церебральном параличе) / И.А. Скворцов // Исцеление: альманах. – М., 1995. – Вып. 2.
 27. Сухотина Н.К. Состояние здоровья учащихся начальной школы / Н.К. Сухотина // Охрана психического здоровья и подростков: матер. 4-го съезда педиатров России (Москва, 17–18 нояб. 1998). – М., 1998.
 28. Чуркин А.А. Краткое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии / А.А. Чуркин. – М.: Триада-Х, 1999. – 232 с.
 29. Campbell M. Pervasive Developmental Disorders / M. Campbell, J. Schay // Comprehensive Textbook of Psychiatry. – 6th ed. / eds. H.I. Kaplan, B.J. Sadock. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
 30. Eisenmajer R. Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger's disorder / R. Eisenmajer, M. Prior, S. Leekam, L. Wing. [et al.] // J. Amer. Acad. Child. Ad-Mesc. Psychiatry. – 1996. – №35.
 31. Gillberg C. Medical work-up in children with autism and Asperger syndrome / C. Gillberg // Brain dysfunction. – 1990. – №3.
 32. Gwerder F. Das Syndrom der leichten fruhkindlichen Hirnsschadigung / F. Gwerder. – Bern, 1976.
 33. Krevelen A.D. van. On the relationship between early infantile autism and autistic psychopathy / A.D. van Krevelen // Acta paedopsychiat. – 1963. – Vol. 30.
 34. Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children / V. Lotter // Prevalence, Social Psychiatry. – 1966. – No1.
 35. Rutter M. The treatment of autistic children / M. Rutter // J. Child Psychol. Psychiat. – 1985. – Vol. 26.
 36. Schopler E. Individualized Assessment and Treatment for Autistic and Developmentally Disabled Children / E. Schopler, R.J. Reichler. – Baltimore: Univ. Park Pr., 1979. – Vol. 1: Psychoeducational Profile.
 37. Schopler E. The Children Autism Rating Scale (CARS) / E. Schopler, R.J. Reichler, B.R. Renner. – Los Angeles, CA: Western Psychological Services, 1988.
 38. Szatmari P. Dev Med Child Neurology / P. Szatmari, G. Bartolucci, R. Bremner. – 1989. – №31.
 39. Trevarthen G.K. Children with autism / G. Trevarthen, K. Aitken, D. Papoudi, J. Robarts. – London, 1996.

Подходы к бронхолитической терапии бронхиальной обструкции у детей



Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), кафедра детских болезней, г. Москва

Бронхиальная астма – мультифакторное заболевание, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и агрессивное воздействие различных аллергенов. Заболевание сопровождается такими симптомами, как кашель, дистанционные свистящие хрипы, одышки, затруднение дыхания. Однако данные симптомы сопровождают и бронхиальную обструкцию (БО), которые наблюдаются у большинства детей в возрасте 5 лет и младше, и связаны, как правило, с инфекциями верхних дыхательных путей, которые часто встречаются в этой возрастной группе. При оказании помощи ребенку с бронхиальной обструкцией необходимо оценить тяжесть БОС до лечения. В педиатрии для купирования остро возникающих нарушений бронхиальной проходимости используют β 2-агонисты, антихолинэргические препараты и их комбинацию.

Ключевые слова: бронхиальная обструкция, бронхиальная астма, дети, ипратропия бромид, фенотерол, тиатропиум бромид.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое сопровождается такими симптомами, как кашель, дистанционные свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания. Эти симптомы могут длиться от нескольких минут до нескольких часов и даже дней, бывают разные по интенсивности. Это происходит из-за обструкции дыхательных путей, которая при астме всегда обратима [1, 2].

Заболеваемость БА растет год от года и в настоящее время она составляет в развитых странах мира около 5% у взрослого населения и почти 10% у детей. Чаще дебют заболевания возникает в детстве, но также может возникнуть в любом возрасте. Среди детей, страдающих бронхиальной астмой, до пубертатного возраста мальчиков в два раза больше, чем девочек. После пубертата это соотношение меняется.

БА – мультифакторное заболевание, в основе которого лежат генетическая предрасположенность и агрессивное воздействие различ-

ных аллергенов. В развитии хронического воспаления дыхательных путей при БА основную роль играют эозинофилы, нейтрофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты и эпителиоциты [1]. При развитии воспаления в дыхательных путях и периодически возникают характерные приступы одышки, эпизоды хрипов и кашля, чаще ночью и/или ранним утром. БА характеризуется бронхиальной гиперреактивностью, которая может быть специфической и неспецифической. Повышенная чувствительность бронхов может развиваться к определенным, специфическим аллергенам или к разнообразным неспецифическим стимулам неаллергенной природы: холодному воздуху, физической нагрузке, резким запахам, стрессам и пр. [1, 2].

Однако, не всегда перечисленные симптомы указывают на наличие астмы. Повторные эпизоды БО наблюдаются у большинства детей в возрасте 5 лет и младше. Они, как правило, связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, которые часто встречаются

в этой возрастной группе. В генезе бронхиальной обструкции лежат различные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на функциональные или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (врожденные стенозы бронхов, их облитерация и др.). Физикальные признаки при наличии бронхиальной обструкции обусловлены тем, что для производства выдоха требуется повышенное внутригрудное давление, что обеспечивается усиленной работой дыхательной мускулатуры. Повышенное внутригрудное давление способствует сдавлению бронхов, что приводит к их вибрации и возникновению свистящих звуков.

Бронхиальная обструкция у детей раннего возраста обусловлена влиянием различных факторов:

- ❖ Анатомически обусловленные возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки (бронхи у детей имеют меньший калибр, чем

у взрослых, и отек слизистой оболочки всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха более чем на 50%.

- ❖ Гиперреактивность бронхов – повышенное реагирование в ответ на воздействие как патогенных, так и непатогенных факторов.
- ❖ Любое воспалительное заболевание или раздражение дыхательных путей у маленьких детей может привести к резкому сужению просвета бронхов из-за отека, скопления густой слизи, сдавливания и стать причиной нарушения дыхания.
- ❖ Респираторная инфекция (РС-вирус, парагрипп, аденовирус, риновирус, микопlasма, а также вирусно-бактериальная ассоциация).
- ❖ Отягощенный аллергический фон (аномалии конституции – диатез, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит, аллергический ринит, семейный аллергоанамнез).
- ❖ Особенности иммунитета (у здоровых неиммунизированных детей преобладают ТНО-лимфоциты).
- ❖ Пассивное курение (под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи. Пассивное курение провоцирует деструкцию эпителия бронхов. Особенно ранимыми в этом плане считаются дети первого года жизни).

От 30 до 50% детей первых трех лет жизни имеют те или иные проявления БО, вследствие чего проблемы дифференциальной диагностики этого состояния крайне важны [1, 2, 3]. Наиболее частой причиной бронхиальной обструкции у этих детей являются респираторные инфекции (ОРВИ), которые встречаются в этой возрастной группе примерно 6–8 раз в год, а

РС-вирусная и риновирусная инфекции могут быть причиной периодически возникающей бронхиальной обструкции на протяжении всего детства. Однако подобная картина характерна и для дебюта бронхиальной астмы, что затрудняет дифференциальную диагностику у детей раннего возраста [4, 5].

В 2008 г. Рабочей группой ERS были предложены фенотипы синдрома бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста:

- ❖ Эпизодический (вирусный) – свистящие хрипы наблюдаются в течение ограниченного периода, часто связаны с инфекциями верхних дыхательных путей, и с отсутствием симптомов между эпизодами.
- ❖ Мульти триггерный синдром бронхиальной обструкции, вызываемый рядом факторов (вирусные инфекции, табачный дым, аллергены, аэрозоли, плач, смех, физическая нагрузка и др.), при котором характерно наличие симптомов между эпизодами, например, во время сна, на фоне физической активности, смеха, при плаче.

Позднее в ходе наблюдения за этими группами было показано, что различие между эпизодическими вирусными хрипами и мульти триггерными хрипами не столь четкое, как предполагалось ранее и в клинической практике, тяжесть и частота эпизодов БО являются более важными для дальнейшего прогноза и решения вопроса о необходимости ежедневного приема контролирующей (противовоспалительной) терапии. Необходимо также оценивать другие факторы, такие как наличие аллергических коморбидных заболеваний (экзема, аллергический ринит, пищевая аллергия), и историю семьи пациента. В данном исследовании продемонстрировано, что бронхообструктивный синдром у детей дошкольного возраста значительно изменяет свою характеристику (вирусный/мульти триггерный) уже

в течение года, и дети с эпизодическими, но тяжелыми обструкциями с госпитализацией имеют высокий риск персистирующей астмы к 5–10 годам [6, 7].

Важно отметить, что для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и БОС диагноз бронхиальной астмы у детей является клиническим: основан на наблюдении за больным и оценке симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка, а также развитие симптомов в ночное время или при пробуждении) при исключении других причин бронхиальной обструкции, наличии факторов риска развития БА (в том числе семейного анамнеза); ответе на терапию, направленную на контроль заболевания.

При оказании помощи ребенку с бронхиальной обструкцией необходимо оценить тяжесть синдрома БО до лечения. В педиатрии для купирования остро возникающих нарушений бронхиальной проходимости используют β_2 -агонисты, антихолинергические препараты и их комбинацию. При отсутствии положительной динамики и тяжелом течении необходима госпитализация пациента, проведение оксигенотерапии, назначение глюкокортикостероидной терапии (ингаляционных и/или системных) (рис.).

Признаками улучшения и стабилизации состояния ребенка являются уменьшение движений грудной клетки, улучшение проводимости дыхания, регресс физических признаков в легких при одновременном улучшении самочувствия пациента.

Ингаляционная форма введения препаратов является самой оптимальной для лечения бронхиальной обструкции у детей, особенно раннего возраста.

Препаратами выбора для купирования БО являются β_2 -агонисты короткого (4–6 ч.) действия: фенотерол, сальбутамол. β_2 -агонисты оказывают быстрый и выраженный бронходилатационный эффект. После их использования уже в первые секунды после ингаляции

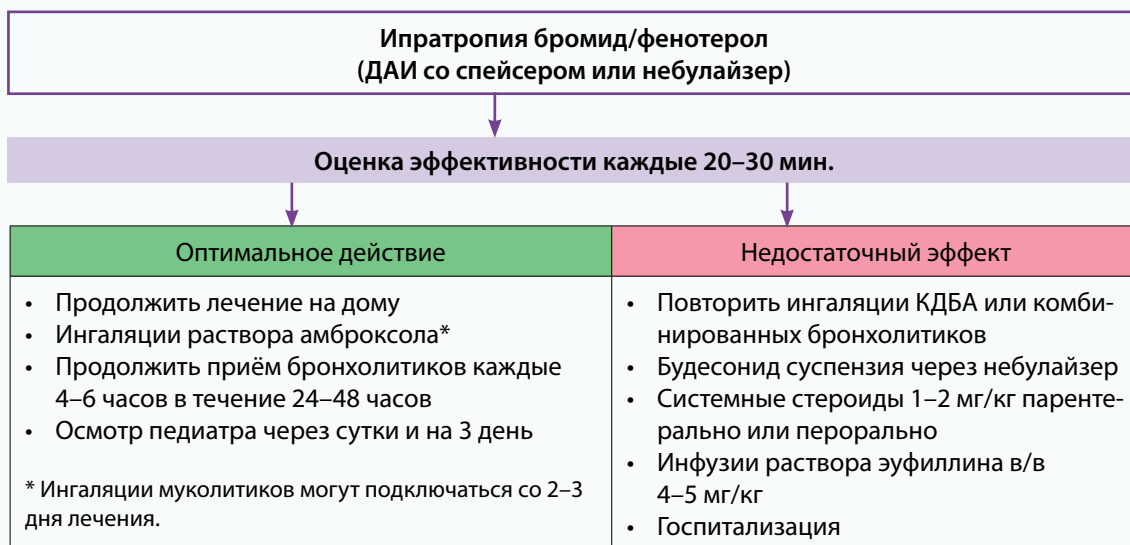


Рисунок. Алгоритм неотложной терапии при бронхиальной обструкции у детей

больные отмечают облегчение дыхания. Бронходилатирующее действие β_2 -агонистов обеспечивается за счет стимуляции β_2 -рецепторов гладкомышечных клеток. Кроме того, вследствие увеличения концентрации аденозинмонофосфата под влиянием β_2 -агонистов происходит не только расслабление гладкой мускулатуры бронхов, но и учащение биения ресничек эпителия и улучшение функции мукоцилиарного транспорта. Бронходилатирующий эффект тем выше, чем дистальнее преимущественное нарушение бронхиальной проходимости [8].

Продолжительность действия и время наступления бронхолитического эффекта определяются разной липофильностью β_2 -агонистов. Сальбутамол, попадая в водную среду интерстициального пространства, быстро взаимодействует с рецептором и активирует его, не образуя при этом депо. β_2 -агонисты оказывают протективное действие за счет повышения продукции сурфактанта и заживления поврежденного эпителия. Сурфактант продуцируется альвеолярными эпителиальными клетками II типа. Он предотвращает отек легких и играет важную роль в иммунной защите. β_2 -агонисты усиливают образование сурфактанта путем активации бета-адренергических рецепторов (Kumar V.H. et

al., 2000). Также сальбутамол является мощным регулятором эпителиальных клеток дыхательных путей посредством влияния на каскад протеинкиназы, что способствует заживлению травм эпителия при поражениях различного типа (Spurzem J.R. et al., 2002) [9, 10].

β_2 -агонисты подавляют синтез свободных кислородных радикалов нейтрофилами и другими провоспалительными клетками (Braga P.C. et al., 1997). Эффект возникает в результате β -рецептор-зависимых и β -рецептор-независимых механизмов (Mirza Z.N. et al., 2002). Хотя β -рецептор-независимые механизмы реализуются во время прямого влияния на метаболизм клетки, недавно было доказано, что такое действие может быть следствием отдельной функции β_2 -агонистов, которая заключается в очищении клетки от свободных кислородных радикалов (Gillissen A. et al., 1997) [11, 12, 13].

Однако при всех достоинствах β_2 -агонистов они могут оказывать нежелательные действия. Они обладают аритмогенным действием, могут усугублять коронарную недостаточность, способствовать повышению артериального давления. Кроме того, при их длительном применении возможна утрата эффективности из-за блокады β_2 -рецепторов. Интенсивная стимуляция β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР)

приводит к торможению передачи сигнала (десенситизации рецепторов), интернированию рецепторов (уменьшению числа рецепторов на поверхности мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов (down-регуляция). Восстановление β_2 -АР при десенситизации происходит в течение нескольких часов, при down-регуляции – в течение нескольких суток. ИГКС обеспечивают быстрое (в течение 1 часа) восстановление и высокую плотность β_2 -АР на мембранах клеток мишеней, препятствуя развитию феномена down-регуляции [8, 14].

Ингаляционные антихолинергические препараты (АХП) для купирования обострений БА представлены ипратропия бромидом (длительность действия 6–8 ч.), который обладает бронхолитическим действием за счет блокады М-холинорецепторов и снижения тонуса блуждающего нерва. АХП тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры. М-холиноблокаторы снижают тонус и реактивность бронхов. По сравнению с β_2 -агонистами аэрозольные формы М-холиноблокаторов действуют более медленно (эффект проявляется через несколько минут,

пик действия – через 60 мин.), но сходны с ними по продолжительности действия – до 4–6 ч. Самый частый побочный эффект – сухость во рту. Иногда отмечается нечеткость зрения, задержка мочи и редко – тахикардия. Эти препараты целесообразно назначать больным с сопутствующими заболеваниями сердца, когда лечение теофиллином и адреностимуляторами противопоказано, при непереносимости адреностимуляторов или неэффективности ингаляционных адреностимуляторов, психогенном бронхоспазме и бронхоспазме, вызванном применением бета-адреноблокаторов, а также при повышенной секреции слизи в бронхах. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает активацию секреторной функции подслизистых желез и бокаловидных клеток слизистой дыхательных путей, что усиливает бронхиальную обструкцию при БА. АХП могут способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счет ограничения секреции бронхиальной слизи [15, 16].

Парасимпатические нервы обеспечивают доминирующую автономную иннервацию дыхательных путей. Выделение ацетилхолина из парасимпатических нервов активирует постсинаптические мускариновые рецепторы, присутствующие на гладких мышцах дыхательных путей, подслизистых железах и кровеносных сосудах, вызывая бронхоспазм, секрецию слизи и вазодилатацию, соответственно. Ацетилхолин также поступает обратно на преемственные мускариновые рецепторы для усиления или ингибирования дальнейшего высвобождения ацетилхолина. При астме и хронической обструктивной болезни легких возникает бронхоспазм и увеличивается секреция слизи, а дыхательные пути становятся гиперчувствительны к сократительным агентам. Эти изменения связаны с увеличением активности парасимпатического нерва. Увеличение высвобождения

ацетилхолина происходит из-за дисфункции преемственных, ингибирующих M_2 -мускариновых рецепторов на парасимпатических нервах. M_2 -дисфункция мускаринового рецептора и последующая гиперреактивность дыхательных путей, как было показано, происходят у животных в ответ на различные триггеры, включая антигенную инфекцию, вирусную инфекцию, воздействие озона и дефицит витамина А. У людей имеются доказательства того, что потеря функции M_2 -мускариновых рецепторов связана с астмой [17]. Современные антихолинергические препараты характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с мускариновыми холинорецепторами, что ведет к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность [15].

С целью повышения бронхолитического эффекта и одновременно уменьшения возникновения побочных эффектов, характерных для β_2 -агонистов в клинической практике на протяжении многих лет с успехом используется комбинированный препарат, содержащий АХП и β_2 -агонист короткого действия – ипратропия бромид/фенотерол.

Ипратропия бромид/фенотерол – лекарственный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом за счет синергичного действия входящих в его состав активных веществ: фенотерола и ипратропия бромида. Механизм действия β_2 -адреномиметика фенотерола связан с активацией, сопряженной с адренорецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего работу кальциевого насоса, и как следствие этого к снижению концентрации кальция в миофибриллах и бронходилатации. Ипратропия бромид является блокатором М-холинорецепторов, устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, при ингаляционном введении вы-

зывает бронходилатацию, обусловленную главным образом местным, а не системным антихолинергическим действием [18, 19]. Не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Оба активных компонента, воздействуя на разные мишени, расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, в результате чего их бронхолитическое действие усиливается. При ингаляции препарата используется вдвое меньшая доза β_2 -агониста (фенотерола), чем в монопрепаратах, что снижает вероятность нежелательных эффектов (как правило, они возникают только при передозировке). Благодаря этому ипратропия бромид/фенотерол можно назначать пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Свойства оригинальной комбинации были всесторонне изучены в многочисленных исследованиях, большинство из которых были проведены в первые годы его применения.

В одном из исследований было показано, что комбинация фенотерола гидробромида/ипратропия бромида у больных бронхиальной астмой с первого дня использования приводила к выраженному бронхорасширяющему эффекту, который сохранялся на протяжении 3 мес., и не вызывала тахикардии [21].

В другом исследовании сравнивали эффективность лечения салбутамолом и комбинацией фенотерола гидробромида/ипратропия бромида пациентов с бронхообструктивными заболеваниями как при разовом применении, так и длительно. Было показано преимущество комбинированного препарата, который эффективнее купировал основные симптомы БА (уменьшение кашля, одышки в дневное и ночное время, предотвращение эпизодов бронхоспазма), а также уменьшалась потребность в дополнительных ингаляциях бронхолитика [22].

При сравнении эффективности комбинированных препаратов

Таблица. Рекомендованные дозы раствора ипратропия бромида/фенотерола для ингаляционной терапии у детей

Возраст	Доза
0–6 лет (масса тела которых составляет менее 22 кг)	0,1 мл/кг массы тела, но не более 0,5 мл на ингаляцию
6–12 лет	от 0,5 до 2,0 мл на ингаляцию в зависимости от тяжести приступа
>12 лет	от 1,0 до 2,5 мл на ингаляцию в зависимости от тяжести приступа

фенотерола гидробромида/ипратропия бромида, содержащих различные дозы компонентов (ипратропия бромид/фенотерол – 50 мкг фенотерола, 20 мкг, 40 мкг, 100 мкг соответственно) у больных со стабильной бронхиальной астмой с целью определения оптимального режима дозирования (по 2 дозы 4 раза в день в течение 3-х месяцев) была показана идентичность влияния обоих препаратов на показатели пикфлоуметрии и спирографии [23].

При обострении БА на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанной с дисфункцией рецепторов, что делает оправданным использование комбинации фенотерола гидробромида/ипратропия бромида при появлении симптомов обструкции.

Рекомендованную дозу ипратропия бромида/фенотерола непосредственно перед применением разводят физиологическим раствором до объема 3–4 мл и ингалируют через небулайзер в течение 5–10 минут, пока раствор не будет израсходован полностью [24, 25]. Немаловажным фактом для клинической практики, явля-

ется то, что физико-химические свойства оригинального раствора ипратропия бромида/фенотерола возможность его комбинации с муколитиками (амброксол) или глюкокортикостероидами (будесонид) в 1 ингаляции, что очень часто используется в реальной практике педиатрами для увеличения эффективности и комплаентности терапии [26].

Помимо раствора ипратропия бромида/фенотерола, в педиатрической практике широко используется дозированный аэрозоль ипратропия бромид/фенотерол для детей с 6 лет, что позволяет эффективно купировать симптомы бронхоспазма, когда использовать небулайзер не представляется возможным. Эффективность ипратропия бромид/фенотерола определяет не только оригинальная комбинация активных компонентов, но и оригинальное устройство доставки лекарственных веществ (ДАИ), с оптимальной скоростью струи аэрозоля, от чего напрямую зависит доставка лекарства в дыхательные пути и бронхолитический эффект соответственно [27].

Таким образом, сочетание фармакологических компонентов обе-

спечивает ипратропию бромиду/фенотеролу:

- ❖ более быстрый и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого отдельного компонента;
- ❖ расширение показаний, включающих бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких;
- ❖ возможность использования при сочетанной сердечно-сосудистой патологии;
- ❖ возможность применения его как с помощью дозирующего аэрозоля, так и небулайзера;
- ❖ отсутствие тахифилаксии при длительном применении.

Ипратропия бромид/фенотерол удобен для применения как в клинической, так и в амбулаторной практике. Многолетнее применение препарата показало его эффективность и благоприятный профиль безопасности, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Благоприятный профиль безопасности ипратропия бромида/фенотерола делает возможным его широкое использование как у детей младшего возраста, так и у пожилых пациентов [28]. ■

Список литературы

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», пятое издание, Москва, 2017.
2. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
3. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008; 1: 60–68.
4. Cano-Garcinuño A., Mora-Gandarillas I., SLAM Study Group. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. Prim Care Respir J. – 2014; 23 (1): 60–6.
5. Just J., Saint Pierre P., Amat F., Gouvis-Echraghi R., Lambert-Guillemot N., Guiddir T., Annesi Maesano I. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? Pediatr Allergy Immunol. – 2015; 26 (4): 300–5.

6. ERS Task Force, Brand P. Eur Respir J. – 2008; 32: 1096–1110.
7. Just J., Saint-Pierre P., Gouvis-Echraghi R., Boutin B., Panayotopoulos V., Chebahi N., Ousidhoum-Zidi A., Khau C.A. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. Ann Allergy Asthma Immunol. – 2013; 111 (4): 256–261.
8. Johnson M.I. Beta₂-adrenoceptors: mechanisms of action of beta₂-agonists. Paediatr Respir Rev. – 2001 Mar; 2 (1): 57–62.
9. Kumar V.H., Christian C., Kresch M.J. Effects of salmeterol on secretion of phosphatidylcholine by alveolar type II cells. Life Sci. – 2000; 66: 1639–1646.
10. Spurzem J.R., Gupta J., Veys T., Kneifl K.R., Rennard S.I., Wyatt T.A. Activation of protein kinase A accelerates bovine bronchial epithelial cell migration. Am J. Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2002; 282: L1108–L1116.
11. Braga P.C., Mancini L., Guffanti E.E., Dal S., Sala M., Reggio S. Effects of nedocromil sodium on the oxidative burst of polymorphonuclear leukocytes: comparison with salbutamol. Drugs Exp Clin Res. – 1997; 23: 33–38.
12. Mirza Z.N., Kato M., Kimura H., Tachibana A., Fujii T., Suzuki M., Mochizuki H., Tokuyama K., Morikawa A. Fenoterol inhibits superoxide anion generation by human polymorphonuclear leukocytes via beta-adrenoceptor-dependent and independent mechanisms. Ann Allergy Asthma Immunol. – 2002; 88: 494–500.
13. Gillissen A., Wickenburg D., van Zwoll D., Schultze-Werninghaus G. Beta-2-agonists have antioxidant function *in vitro*. 2. The effect of beta-2-agonists on oxidant-mediated cytotoxicity and on superoxide anion generated by human polymorphonuclear leukocytes. Respiration. – 1997; 64: 23–28.
14. Van der Woude H.J., Winter T.N., Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting b₂-agonists // Thorax. – 2001. – 56. – P. 529–535.
15. Barnes P. Tiotropium bromide: a new long-acting anticholinergic bronchodilator. In: Barnes P., Buist A.S. editors. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. Macclesfield Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Limited. – 1997; 126–136.
16. Овсянников Д.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей. Астма и аллергия. Выпуск №1. – 2014. – С. 13–17.
17. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. Pharmacol Ther. – 2003 Apr; 98 (1): 59–69.
18. Maesen F.P., Greefhorst L.P., Smeets J.J. et al. Therapeutic equivalence of a novel HFA134a-containing metered-dose inhaler and the conventional CFC inhaler (Berodual) for the delivery of a fixed combination of fenoterol/ipratropium bromide. A randomized double-blind placebo-controlled crossover study in patients with asthma. Respiration. – 1997; 64: 273–280.
19. Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G. et al. Comparison of the safety of drug delivery via HFA- and CFC-metered dose inhalers in CAO. Eur. Respir. J. – 2000; 15: 663–669.
20. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакодинамика ингаляционных бронхолитических средств, применяемых в одной дозе через небулайзер у больных с тяжелыми обострениями бронхиальной астмы. Тер. архив. – 2002; 3: 17–21.
21. Carlone S., Angelici E., Palange P. et al. Tolerance to inhaled Duovent. A long-term study. Respiration. – 1986; 50: Suppl 2: 218–221.
22. Philip-Joet F., Reynaud-Gaubert M., Jirou-Najou J.L., Arnaud A. Comparison of Berodual and salbutamol in asthma: a multicenter evaluation. Respiration. – 1990; 57: 379–383.
23. Frølund L., Madsen F., Svendsen U.G., Weeke B. Comparison of two aerosols containing both fenoterol and ipratropium in a high (Duovent) and low (Berodual) concentration, respectively. Respiration. – 1986; 50: Suppl 2: 270–273.
24. Rodrigo C., Rodrigo G. How often should beta-agonists be administered? Chest. – 1998; 113: 1427–8.
25. Геппе Н.А., Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. «Гео-тар-Медиа», 2016 г. – 122 с.
26. Kamin W., Schwabe A., Kraemer I. Inhalation solutions – which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J. Cystic Fibros. – 5 (4): 205–213 (2006).
27. Hochrainer D., Hoelz H., Kreher C. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. J. Aerosol Med. – 18 (3): 273–282 (2005).
28. Vincken W., Bantje T., Middle M.V. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ipratropium Bromide plus Fenoterol via Respimat Soft Misttrade mark Inhaler versus a Pressurised Metered-Dose Inhaler in Asthma. Clin. Drug Investig. – 2004; 24: 17–28.

Случай течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка при позднем выявлении



ЦНИИ Туберкулеза
ФГБНУ "ЦНИИТ"

И.Ю. Петракова – к.м.н., заведующая детским отделением,
М.Ф. Губкина, Ю.С. Березовский, М.А. Багиров, Н.В. Юхименко
Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

Представлен случай позднего выявления и течения первичного туберкулезного комплекса у ребенка, находившегося в ранее неизвестном контакте с больным туберкулезом на 1-м году жизни. Дебют заболевания под маской пневмонии имел место в возрасте 1 года 8 мес. В дальнейшем у ребенка не отмечалось никаких клинических признаков заболевания. В пятилетнем возрасте ребенок обследован в связи с гиперергической реакцией на туберкулин: по результатам компьютерной томографии выявлены кальцинированные фокусы в ткани легкого и кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах; при бронхоскопии – инфильтративный туберкулез бронхов. Проведено оперативное вмешательство: видеоассистированная торакоскопия, резекция части С_{9,10} левого легкого с прецизионным удалением очага в его С₆ сегменте, экстирпацией бифуркационных и левых бронхопульмональных лимфатических узлов. Результаты гистологического исследования свидетельствовали о хроническом течении туберкулезного процесса с формированием бронхоэктазов, наличием бронхонодулярных свищей. После операции и основного курса противотуберкулезной терапии достигнуто клиническое излечение с малыми остаточными изменениями.

Ключевые слова: дети, туберкулез, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез бронхов, хирургическое лечение.

Irina Yu. Petrakova, Marina F. Gubkina, Yury S. Berezovsky,
Mamed A. Bagirov, Natalya V. Yukhimenko
Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

The Case of a Primary Tuberculosis Complex in a Child With Late Detection

We present a case of late detection and course of the primary tuberculosis complex in a child who was previously in an unknown contact with a tuberculosis patient at the first year of life. The disease onset simulating pneumonia took place at the age of 1 year 8 months. Hereafter, the child did not have any clinical signs of the disease. At the age of 5 years, the child was examined in connection with the hyperergic reaction to tuberculin: the results of computed tomography revealed calcinated foci in the lung tissue and calcifications in the intrathoracic lymph nodes; bronchoscopy revealed infiltrative bronchial tuberculosis. Surgery was performed: video-assisted thoracoscopy, resection of C_{9,10} part of the left lung with precision removal of the focus in its C₆ segment, extirpation of bifurcation, and left bronchopulmonary lymph nodes. The results of the histological examination indicated the chronic course of the tuberculosis process with formation of bronchiectasis and presence of bronchonodular fistulas. After surgery and the main course of antituberculous therapy, a clinical cure with small residual changes was achieved.

Keywords: children, tuberculosis, primary tuberculosis complex, bronchial tuberculosis, surgical treatment.

Введение

Основой диагностики туберкулеза у детей в настоящее время являются результаты специфических кожных проб и компьютерной томографии (КТ) [1]. Острое начало туберкулеза, протекающее под маской других заболеваний, чаще наблюдаемое у детей раннего возраста или подростков, затрудняет своевременную диагностику, что в итоге может приводить к формированию выраженных больших остаточных изменений [2, 3]. Результаты исследований показывают, что при формировании туберкулем легких и крупных (более 1–2 см) кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах высока вероятность рецидива заболевания [4–6]. В 1960–1970-е гг. был проведен ряд исследований, обосновывающих показания к хирургическому лечению туберкулеза у детей [7, 8]. Вопрос о целесообразности хирургического лечения при посттуберкулезных изменениях у детей актуален до настоящего времени и является предметом изучения в исследованиях, проводимых с целью совершенствования диагностических методик и хирургической техники [9, 10].

Цель описания настоящего клинического случая – продемонстрировать сложности диагностики туберкулеза органов дыхания с манифестацией под маской неспецифической пневмонии при отрицательной реакции на пробу Манту у ребенка раннего возраста, а также определить тактику лечения при формировании

выраженных посттуберкулезных изменений.

Клинический пример

Пациент И., возраст 5 лет, поступил в Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза (ЦНИИТ, Москва) в июне 2013 г.

Перинатальный анамнез благополучный, мальчик вакцинирован БЦЖ-М в родильном доме. Имеется поствакцинальный рубчик 6 мм. При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что члены семьи, постоянно проживающие с ребенком, по результатам флюорографического исследования признаны здоровыми. В 2008 г. в течение нескольких недель с семьей проживала сестра отца, которая ухаживала за грудным ребенком. Сестра отца приехала из Узбекистана с целью лечения, но диагноз «Туберкулез» от родственников скрыла. Через несколько месяцев она умерла от фиброзно-кавернозного туберкулеза в стационаре. Мальчик по контакту не обследовался. В возрасте 1 года 2 мес. перенес бронхит с бронхообструктивным синдромом. В возрасте 1 года 8 мес. госпитализирован в соматический стационар по месту жительства в связи с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, одышку, кашель. При рентгенологическом исследовании диагностирован двусторонний воспалительный процесс в легких, расцененный как пневмония (рис. 1, 2). При ультразвуковом

исследовании органов грудной полости заподозрено наличие кисты в нижней доле левого легкого.

В течение 2 нед. ребенку проводилась неспецифическая антибактериальная и патогенетическая терапия (указаний на конкретные препараты в выписке нет). В связи с устранением клинических признаков заболевания (нормализация температуры тела, регресс симптомов интоксикации и одышки, уменьшение интенсивности и частоты кашля) и нормализацией лабораторных показателей (клинический анализ крови), а также положительной рентгенологической динамикой (регресс инфильтративных изменений в легочной ткани) (рис. 3) ребенок был выписан домой. Контрольное КТ-исследование не проводилось.

С 2-летнего возраста ребенок посещает детский сад. Согласно данным из истории развития ребенка, острыми респираторными инфекциями болеет 1–2 раза в год. Динамика туберкулиновой чувствительности по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л: февраль 2009 г. (возраст 1 год) – 7 мм папула, октябрь 2009 г. – результат отрицательный (манифестация заболевания), 2011 г. (возраст 3 года) – 10 мм папула, 2012 г. (4 года) – 15 мм папула, май 2013 г. – 22 мм папула. В связи с гиперергической реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в мае 2013 г. направлен на обследование в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Реакция на пробу с АТР (аллергеном

туберкулезным рекомбинантным) от 17.05.2013 г. – 17 мм папула (гиперергическая). По данным КТ органов грудной клетки от 22.05.2013 г., в нижней доле слева, преимущественно перигилярно и паравертебрально, определяются участки пневмофиброза с бронхоэктазами. На фоне пневмофиброза, сливаясь с паракостальной и диафрагмальной плеврой, определяется конгломерат частично кальцинированных образований общими размерами 15×15×30 мм (рис. 4). В лимфатических узлах левой трахеобронхиальной, бронхопюльмональной, парапищеводной группы визуализируются множественные кальцинаты максимальным размером до 9 мм (рис. 5).

На основании эпидемиологического анамнеза, результатов кожных проб и характерной КТ-картины врачом противотуберкулезного диспансера поставлен диагноз: «Первичный туберкулезный комплекс С₁₀ левого легкого в фазе частичной кальцинации, МБТ (–)».

Ребенок направлен в ЦНИИТ для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении в детское отделение ЦНИИТ 19.06.2013 г. жалоб нет. Рост на момент осмотра – 115 см, масса тела – 39,5 кг. Индекс массы тела – 30 кг/м², физическое развитие выше среднего, дисгармоничное за счет избытка массы тела I степени. Симптомов интоксикации – утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения аппетита, потли-

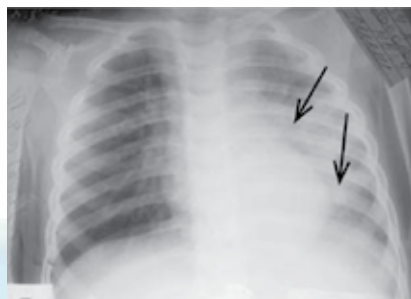


Рисунок 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента И. (октябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Примечание. Стрелками обозначены инфильтративные изменения в левом легком.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.



Рисунок 2. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента И. на уровне С₄₋₆ (октябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Примечание. Стрелками обозначены двусторонние инфильтративные изменения в легких, более выраженные слева.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.



Рисунок 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента И. через 2 нед. после курса неспецифической антибактериальной терапии (ноябрь 2009 г.), выполненная в соматическом стационаре

Примечание. Отмечено рассасывание инфильтративных изменений в левом легком

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

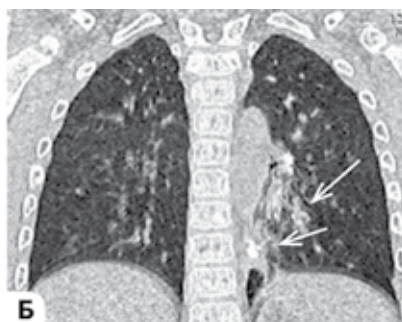


Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. (22.05.2013 г. – через 3 года от начала заболевания). Легочное окно, аксиальная (А) и фронтальная проекции (Б)

Примечание. Стрелками обозначены частично кальцинированные туберкулемы на фоне фиброзных изменений в нижней доле левого легкого.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.



Рисунок 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. (22.05.2013 г. – через 3 года от начала заболевания). Мягкотканное окно, сагиттальная проекция

Примечание. Стрелками обозначены множественные кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

восты, субфебрилитета, снижения тургора тканей – нет. Кожный покров и слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Тургор тканей не снижен. Периферические лимфатические узлы затылочных и заушных групп не определялись, подчелюстных, подбородочных, шейных, над- и подключичных, подмышечных, локтевых, паховых, подколенных групп – недоступны пальпации из-за избытка жировой клетчатки. При физикальном обследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено.

Показатели периферической крови (число эритроцитов, концентрация гемоглобина, число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов) – в пределах нормы. Клинический анализ мочи без патологических изменений. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. Проведено трехкратное исследование смывов с ротоглотки на микобактерию туберкулеза методами люминесцентной микроскопии и посева, а также полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением ДНК микобактерии туберкулеза. Результаты всех тестов отрицательные. Определение антител класса G к микобактерии туберкулеза методом иммуноферментного анализа дало резкоположительный (391 мкг/мл) результат. Показатели функции внешнего дыхания находились в пределах нормы.

Электрокардиограмма без патологических изменений.

Бронхоскопия (от 12.07.2013 г.): выявлена инфильтрация слизистой оболочки на уровне В₈₋₁₀ левого легкого, в просвете бронхов слева – вязкое слизисто-гнойное отделяемое. Выраженный компрессионный синдром с расширением шпор бронхов, сужением устьев крупных бронхов до II степени за счет сдавления извне. Исследование аспирата из бронхов на микобактерию методом люминесцентной микроскопии и посева – результат отрицательный. ДНК микобактерии методом ПЦР не обнаружена. Исследование браш-биоптата слизистой оболочки бронха на цитологию и кислотоустойчивые микроорганизмы: в препаратах – пласты клеток бронхиального эпителия с умеренно выраженной макрофагальной и небольшой лимфоидно-нейтрофильной инфильтрацией, единичными клетками Пирогова-Ланганса; кислотоустойчивые микроорганизмы не обнаружены.

В связи с выявленными при бронхоскопии изменениями и результатами цитологического исследования браш-биоптата слизистой оболочки бронха диагноз был уточнен: «Первичный туберкулезный комплекс С₁₀ левого легкого в фазе частичной кальцинации, осложненный инфильтративным туберкулезом В₈₋₁₀ левого легкого, МБТ (–)».

Учитывая наличие активного специфического процесса в бронхах,

начат курс противотуберкулезной терапии. Интенсивная фаза: изониазид 0,3 г/сут. + рифампицин 0,15 г/сут. + пиперазид 0,625 г/сут. + этамбутол 0,5 г/сут., всего 90 доз на 3 мес. терапии. Переносимость препаратов удовлетворительная. Для улучшения дренажной функции бронхов проведено несколько курсов ингаляций с Беродуалом и амброксолом.

При контрольной бронхоскопии (от 30.10.2013 г.) к 3-му мес. лечения отмечена значительная положительная динамика в виде регресса инфильтративных изменений в В₈₋₁₀ левого легкого. В просвете бронхов слева – стекловидное отделяемое в небольшом количестве. Сохранился выраженный компрессионный синдром. Исследование аспирата на микобактерию туберкулеза методом люминесцентной микроскопии, посева и ПЦР – результат отрицательный. Фаза продолжения противотуберкулезной терапии проводилась в комбинации: изониазид 0,3 г/сут. + рифампицин 0,15 г/сут. + пиперазид 0,625 г/сут., всего 138 доз на 4,5 мес.

С целью уточнения активности туберкулезного процесса проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ⁹⁹Tc-технетрилом (08.11.2013 г.). Патологического накопления радиофармпрепарата в легких и внутригрудных лимфатических узлах не обнаружено. КТ-картина легких оставалась

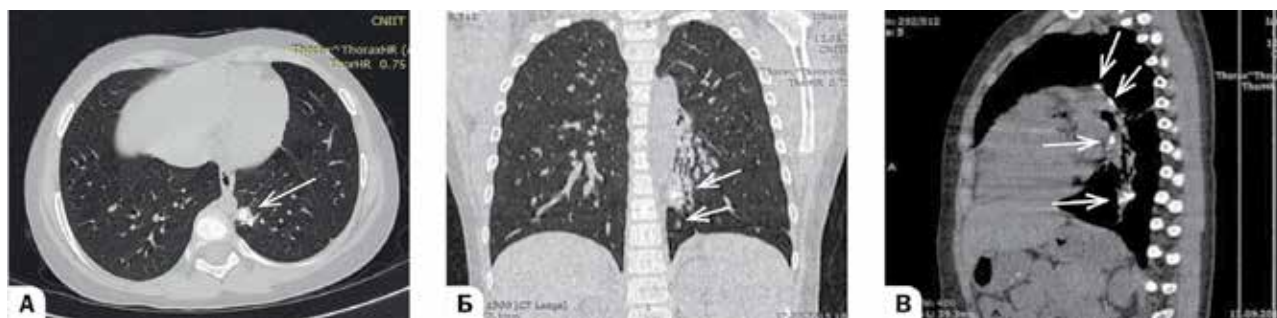


Рисунок 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента И. через 6 мес. от начала противотуберкулезной терапии

Примечание. Легочное окно, аксиальная (А) и фронтальная проекции (Б); мягкотканное окно, сагиттальная проекция (В). Стрелками обозначены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах. Динамика КТ-картины отсутствует.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

стабильной к 3, 6 (рис. 6) и 8-му мес. лечения.

Таким образом, у ребенка в исходе первичного туберкулезного комплекса имело место формирование больших остаточных изменений в виде множественных туберкулем нижней доли левого легкого, множественных кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах, пневмофиброза в нижней доле левого легкого, что требовало оперативного лечения для уменьшения риска рецидива заболевания.

В конце февраля 2014 г. (в возрасте 6 лет) выполнены видеоассистированная торакоскопия, резекция части С_{9,10} левого легкого с прецизионным удалением очага в С₆ левого легкого, а также бифуркационных и левых бронхопульмональных лимфатических узлов.

Исследование операционного материала на микобактерию методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие питательные среды ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США) дало отрицательный результат. Методом ПЦР выявлена ДНК микобактерии туберкулеза. Чувствительность микобактерии к изониазиду и рифампицину сохранена (тест-система «Синтол», Россия). Количества ДНК для постановки теста на лекарственную чувствительность к препаратам 2-го ряда было недостаточно.

Описание макропрепарата резецированного участка легкого: «Участок легочной ткани 5×5,5×2,5 см. Плевра гладкая, синюшная, с очагом белесоватых втяжений диаметром 0,8 см. На разрезе легочная ткань бу-

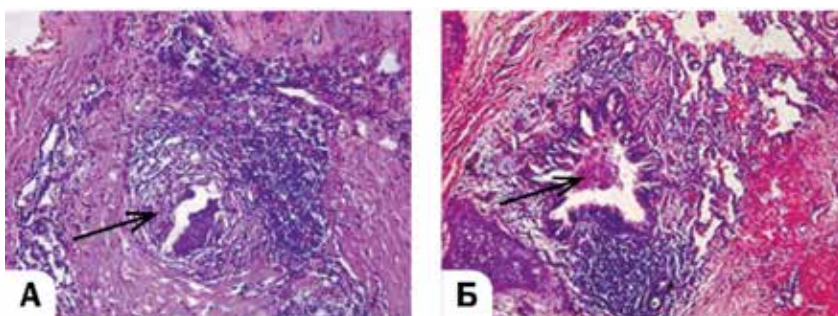


Рисунок 7. Препарат резецированного участка легкого пациента И., очаг казеоза в фиброзной капсуле (А) и просвет бронха (Б)

Примечание. Стрелками обозначены фокус частично кальцинированного казеоза в фиброзной капсуле (А) и казеозные массы в просвете бронха (Б).

Окраска гематоксилином и эозином, ×100.

Источник: Петракова И.Ю. и соавт., 2017.

рого цвета, неправильной формы, с отходящей от него трапециевидной зоной пневмосклероза. Морфологическая картина операционного материала отражает волны затихания и обострения туберкулезного воспаления. В легочной ткани определяется фокус уплотненного, частично кальцинированного казеоза, окруженного фиброзной капсулой со скудной очаговой лимфоидной инфильтрацией. В стенке бронхиол – туберкулезные гранулемы с начинающимися признаками фиброобразования. Свищ бронха с казеозными массами. Дистелектазы и поля гемолизированных эритроцитов с признаками прорастания грануляционной тканью. Гранулемы расположены в зоне щелей лимфатических коллекторов. Отмечается периваскулярный и перибронхиальный склероз, интерстициальный отек» (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проведен-

на противотуберкулезная терапия в комбинации изониазид 0,3 г/сут. + рифампицин 0,15 г/сут. + пиразинамид 0,625 г/сут. + амикацин внутримышечно 0,5 г/сут., всего 60 доз на 2 мес., с последующим переходом на комбинацию изониазид + рифампицин + пиразинамид в тех же дозировках, всего 120 доз на 4 мес. Курс лечения после операции составил 180 доз на 6 мес.

Хронология течения болезни ребенка представлена на рис. 8.

Обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует характерное течение первичного туберкулеза у вакцинированного ребенка раннего возраста, имевшего бациллярный контакт с больной туберкулезом, в период формирования противотуберкулезного иммунитета. Наше желание опубликовать его вызвано разными причинами.

Во-первых, это трудности диа-

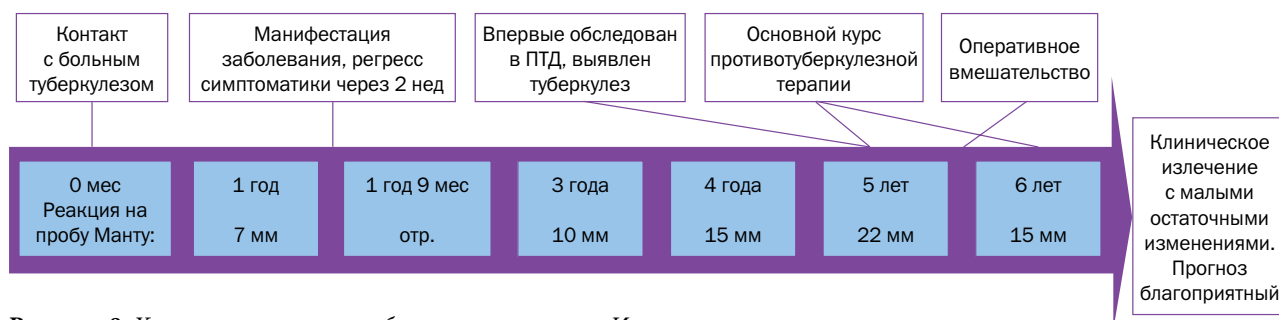


Рисунок 8. Хронология течения заболевания пациента И.

Примечание. ПТД – противотуберкулезный диспансер.

гностики туберкулеза при манифестации заболевания под маской неспецифической пневмонии. Острое начало с выраженной легочной симптоматикой при неосложненном первичном туберкулезе встречается довольно редко, но в раннем возрасте его частота достигает 30% [11]. Применение антибиотиков способствовало устранению признаков неспецифического компонента воспаления, исчезновению легочной симптоматики и улучшению самочувствия ребенка. Это в сочетании с отрицательной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л позволило отвергнуть туберкулезную этиологию заболевания. Установить диагноз в момент манифестации заболевания в таких случаях обычно удается только при отсутствии эффекта от лечения. Недостаточный объем контрольного рентгенологического обследования (только обзорная рентгенограмма в прямой проекции) не позволил обнаружить патологические изменения, сохраняющиеся за тенью сердца.

Во-вторых, описанный клинический случай наглядно демонстрирует, что туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л имеет большое диагностическое значение при ее правильной интерпретации. Отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л при проведении массовой туберкулинодиагностики не является показанием для обследования у фтизиатра [1]. После вакцинации БЦЖ отрицательная реакция на пробу Манту в течение 1-го года после вакцинации отмечается в 2% случаев [12], при вакцинации БЦЖ-М – возможно, несколько чаще. У наблюдаемого нами пациента размер поствакцинального рубца

и положительная реакция на пробу Манту в возрасте 1 года свидетельствовали об эффективной вакцинации и адекватном иммунном ответе. У здорового ребенка отрицательная реакция на пробу Манту в возрасте 2 лет расценивалась бы как естественное угасание поствакцинальной аллергии. Однако при подозрении на туберкулез у пациентов с выраженной легочной патологией отрицательная туберкулиновая проба не должна являться ключевым критерием, позволяющим исключить диагноз туберкулеза, т.к. может быть следствием анергии при тяжелом туберкулезном процессе, что имело место у нашего пациента. По литературным данным, отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л у детей раннего возраста с активным туберкулезным процессом встречается в 16% случаев [11].

В последующие годы (в возрасте 3 и 4 лет) у мальчика имелись показания для обследования фтизиатром по результатам массовой туберкулинодиагностики. Однако обследование было проведено лишь вследствие нарастания чувствительности к туберкулину до гиперергической, когда изменения в легких были уже необратимыми (хронология течения заболевания представлена на рис. 8).

Изменить направление диагностического поиска в пользу туберкулеза и избежать развития необратимых туберкулезных изменений могли бы своевременное установление факта контакта с больной туберкулезом, адекватный объем контрольного рентгенологического обследования в период манифестации заболевания и правильная интерпретация результатов туберкулинодиагностики.

В-третьих, вопрос, до настоящего времени вызывающий дискуссии среди фтизиатров и педиатров, – это оценка активности туберкулезного процесса при наличии кальцинатов в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах. В нашем случае наличие вакцинации против туберкулеза, прекращение контакта, благоприятные бытовые условия длительное время позволяли реализовываться процессам самозаживления, свойственным первичному туберкулезу. По данным осмотра ребенка и результатам обследования создавалось впечатление полного устранения туберкулезного процесса. О сохраняющейся активности свидетельствовали результаты бронхологического исследования и проведенного в последующем гистологического исследования операционного материала. В случае отказа от операции у этого ребенка можно было бы ожидать прогрессирования туберкулеза, т.к. после 8-месячного курса лечения регрессировали только изменения в крупных бронхах, определяемые при бронхоскопии. При этом свищи в мелких бронхах сохранялись и были выявлены при гистологическом исследовании операционного материала. После завершения основного курса лечения мальчик регулярно наблюдался в противотуберкулезном диспансере, получал противорецидивные курсы в комбинации изониазид + пиразинамид по 3 мес. в течение 2 лет. Обследование, проведенное в апреле 2017 г. (через 3 года после операции и 2,5 года после завершения основного курса противотуберкулезной терапии), показало отсутствие признаков рецидива туберкулезного процесса. Показатели функции

внешнего дыхания находились в норме. По данным КТ сохранялись 3 мелких (до 5–6 мм) кальцинатов в внутригрудных лимфатических узлах. Остаточные изменения такого объема характеризуются как малые. Отсутствие рецидива в течение 2 лет после завершения основного курса лечения при малых остаточных изменениях позволяет снять ребенка с диспансерного учета.

Заключение

В представленном клиническом случае у ребенка раннего возраста после манифестации туберкулеза

под маской пневмонии отмечался быстрый регресс симптоматики. В дальнейшем при видимом клиническом благополучии отмечалось формирование хронически текущего туберкулезного процесса. К моменту нарастания туберкулиновой чувствительности до гиперергической у ребенка зарегистрированы необратимые изменения в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Клиническое излечение было достигнуто только после хирургического вмешательства. Проблема оценки сохраняющейся активности посттуберкулезных изменений

остаётся актуальной даже при использовании современных диагностических методов: наличие кальцинации не исключает активности процесса даже при отсутствии клинико-лабораторной симптоматики и существовании стабильной рентгенологической картины, что подтверждается результатами патогистологического исследования.

Источник финансирования

Не указан.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. ■

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека»; 2015. – 36 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei. – Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2015. – 36 p. (In Russ).]
2. Бронхолегочный туберкулез у детей раннего возраста / Под ред. С.В. Рачинского. – М.: Медицина; 1970. – 288 с. [Bronkholegocchnyi tuberkulez u detei rannego vozrasta. Ed by S.V. Rachinsky. – Moscow: Meditsina; 1970. – 288 p. (In Russ).]
3. Владимиров М.И., Елизаров Б.М. Клинические аспекты первичного туберкулеза у детей раннего возраста // Проблемы туберкулеза. – 1987. – №5. – С. 32–35. [Vladimirova M.I., Elizarov B.M. Klinicheskie aspekty pervichnogo tuberkuleza u detei rannego vozrasta. Probl Tuberk. – 1987; (5): 32–35. (In Russ).]
4. Кудрявцева А.И., Похитонова М.П., Ойфебах М.И., и др. Процессы заживления при первичном туберкулезе у детей // Проблемы туберкулеза. – 1950. – №2. – С. 23–36. [Kudryavtseva A.I., Pokhitonova M.P., Oifebakh M.I., et al. Protssesy zashivleniya pri pervichnom tuberkuleze u detei. Probl Tuberk. – 1950; (2): 23–36. (In Russ).]
5. Головкин А.Ф. Прогностическое значение остаточных изменений в легких // Проблемы туберкулеза. – 1973. – №9. – С. 3–5. [Golovkin A.F. Prognosticheskoe znachenie ostatochnykh izmenenii v legkikh. Probl Tuberk. – 1973; (9): 3–5. (In Russ).]
6. Богуш Л.К., Пузик В.И., Огай И.В., Макаревич Н.М. Клинико-морфологические и бактериологические сопоставления у детей и подростков, оперированных по поводу туберкулеза органов дыхания // Проблемы туберкулеза. – 1976. – №2. – С. 21–25. [Bogush L.K., Puzik V.I., Ogai I.V., Makarevich N.M. Kliniko-morfologicheskie i bakteriologicheskie sopostavleniya u detei i podrostkov, operirovannykh po povodu tuberkuleza organov dykhaniya. Probl Tuberk. – 1976; (2): 21–25. (In Russ).]
7. Курбанов А. Клинико-рентгенологическая характеристика и лечение туберкулом легких у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М.; 1975. – 152 с. [Kurbanov A. Kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika i lechenie tuberkulom legkikh u detei i podrostkov. [dissertation] Moscow; 1975. – 152 p. (In Russ).]
8. Огай И.В., Шмелев М.М. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Проблемы туберкулеза. – 1991. – Т. 68. – №11. – С. 44–48. [Ogai I.V., Shmelev M.M. Khirurgicheskoe lechenie tuberkuleza organov dykhaniya u detei i podrostkov. Probl Tuberk. – 1991; 68 (11): 44–48. (In Russ).]
9. Кессель М.М., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Перельман М.И. Показания к операции и выбор времени проведения хирургического лечения при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №8. – С. 23–25. [Kessel' M.M., Aksenova V.A., Klevno N.I., Perel'man M.I. Pokazaniya k operatsii i vybor vremeni provedeniya khirurgicheskogo lecheniya pri tuberkuleze vnutrigrudnykh limfaticheskikh uzlov u detei i podrostkov. Probl Tuberk Bolezn Legk. – 2009; (8): 23–25. (In Russ).]
10. Мартель И.И. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М.; 2015. [Martel' I.I. Khirurgicheskoe lechenie tuberkuleza organov dykhaniya u detei i podrostkov. [dissertation abstract] Moscow; 2015. (In Russ).]
11. Поддубная Д.В., Дубакова Г.Ф., Курдаева А.Н., и др. Локальный туберкулез у детей раннего возраста // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №6. – С. 8–11. [Poddubnaya D.V., Dubakova G.F., Kurdaeva A.N., et al. Lokal'nyi tuberkulez u detei rannego vozrasta. Tuberculosis and lung diseases. – 2016; 94 (6): 8–12. (In Russ).]
12. Борис В.М. Особенности послевакцинной и послеинфекционной аллергии у детей раннего и дошкольного возраста, привитых БЦЖ внутрикожным методом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов; 1969. [Boris V.M. Osobennosti poslevaktsinnoi i posleinfektsionnoi allergii u detei rannego i doskol'nogo vozrastov, privitykh B'TsZh vnutrikozhnym metodom. [dissertation abstract] Lvov; 1969. (In Russ).]

Выбор любимых продуктов зависит от генетических особенностей

То, какие продукты ребенок предпочитает на перекус – печенье, овощи или несладкую выпечку – зависит от его генетических особенностей – к такому выводу пришли ученые Университета Гуэлфа (University of Guelph), Канада, под руководством доктора Эли Чамун (Elie Chamoun). Результаты работы, в которой впервые исследователи изучали взаимосвязь между генами, регулирующими активность вкусовых рецепторов, и выбором продуктов питания, опубликованы в журнале «Nutrients».

Распространенность избыточной массы тела и ожирения растет во многих странах мира, эта эпидемия также оказывает влияние на детей. По данным специалистов Всемирной организации здравоохранения, у 31,5% детей и подростков в возрасте 5–17 лет отмечают избыточную массу тела или ожирение. Одной из причин этого ученые называют повышение доступности продуктов с высоким содержанием сахара или жира, которые пользуются популярностью и у детей, и у взрослых. Вкус пищи является одним из наиболее важных критериев при выборе еды для себя и своих детей, а к выбору бесполезных продуктов питания могут приводить индивидуальные особенности восприятия вкуса.

В ходе данной работы ученые изучали влияние различных генетических вариантов, определяющих активность вкусовых рецепторов, связанных с распознаванием сладкого вкуса, продуктов с высоким содержанием жиров и возникновением отвращения к горьким зеленым листовым овощам у дошкольников. Для этого исследователи ежедневно оценивали рационы питания 50 дошкольников и определили, что 1/3 их питания составляют продукты для перекусов. У участников были отобраны образцы слюны для оценки генетического профиля.

Оказалось, что 80% детей, принимавших участие в исследовании, были носителями, по крайней мере, одного из вышеописанных генетических вариантов, что могло негативно отражаться на их пищевом поведении. Так, дети с геном, связанным с распознаванием сладкого вкуса, получали большое количество калорий из сахара. Такие продукты участники ели в основном вечером, вероятно, из-за того, что именно дома вечером у них был доступ к такой пище. Дети, которые были носителями генетического варианта, связанного с чувствительностью к вкусу жирных продуктов, употребляли больше высококалорийных продуктов. Известно, что люди с таким вариантом генов мо-



гут иметь низкую чувствительность к вкусу жирных продуктов, и потому употребляют их большое количество, не ощущая этого. Большое количество калорийных закусок употребляют и дети, обладатели гена, ответственного за возникновение отвращения по отношению к зеленым овощам. Ученые отметили, что высококалорийные продукты, например печенье с большим количеством сахара и жира, не должны часто присутствовать в рационе питания ребенка.

Исследователи подчеркнули, что сегодня дети употребляют большее количество перекусов, чем раньше, потому изучение генетических механизмов, которые могут влиять на этот процесс, важно для понимания причин стремительного распространения ожирения среди детей. Так, если удастся установить наличие связи между определенными генами и выбором предпочитаемых продуктов питания, можно будет создавать тесты для определения генетического варианта. Принимая во внимание данные, полученные в ходе выполненной работы, родители смогут понять, как их дети ощущают вкус, и адаптировать их диету для предотвращения развития патологий. Например, зная, что предпочтение сладких продуктов обусловлено генетическим фактором, можно ограничить или уменьшить доступность к ним в доме.

Chamoun E., Hutchinson J.M., Krystia O. et al. (2018) Single Nucleotide Polymorphisms in Taste Receptor Genes Are Associated with Snacking Patterns of Preschool-Aged Children in the Guelph Family Health Study: A Pilot Study. *Nutrients*, Jan. 30 [Epub. ahead of print].

University of Guelph (2018) Sweet, bitter, fat: Genetics play a role in kids' snacking patterns: researcher discovered how genetic variants in taste receptors related to sweet preference, fat taste sensitivity and aversion to bitter green leafy vegetables influence the snacks chosen by preschoolers. *ScienceDaily*, Feb. 22 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2018/02/180222162132.htm>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Энтерожермина®

2 МЛРД *Bacillus Clausii*

для профилактики и лечения
антибиотик-ассоциированной
диареи



Продолжительность терапии:



детям
с грудного
возраста
и взрослым

- **ВО ВРЕМЯ**
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
+ НЕДЕЛЮ ПОСЛЕ
- при **ОСТРОЙ ДИАРЕЕ**
5-7 дней

НЕ противопоказан во время беременности и лактации

SANOFI

Энтерожермина®

для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii*, полнорезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда спор. Вспомогательное вещество - вода очищенная.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике)
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства (в том числе инфекционные, вызванные бактериями или вирусами) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанные с пищевым отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день; Взрослым: 2-3 флакона в день.
Продолжительность применения препарата при острой диарее 5-7 дней.

- лечение нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного (вторичного) авитаминоза (вследствие нарушения всасывания и усвоения витаминов в кишечнике):
при острой диарее 5-7 дней, при хронической диарее до 30 дней;
- профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного авитаминоза во время антибактериальной терапии: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- вспомогательное лечение для восстановления микрофлоры кишечника, измененной во время лечения антибиотиками или химиотерапией: во время лечения антибиотиками и до 1 недели после окончания лечения антибиотиками;
- лечение острых желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: острая диарея 5-7 дней;
- лечение хронических желудочно-кишечных расстройств (в том числе инфекционных) у взрослых и детей, включая грудной возраст, связанных с отравлением или с нарушением микрофлоры кишечника и авитаминозом: хроническая диарея до 30 дней.

Для приема внутрь. Не вводить инъекционно



ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь, крапивница и ангионевротический отек).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Приём данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.

Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»
телефон: 8-727-244-50-96
факс: 8-727-258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

PK-ЛС-5№020383 от 03.03.2014 г. до 03.03.2019 г.

SANOFI



SAK-Z-BCL.17.10.1200(1)

Пребиотики влияют на развитие памяти и познавательных способностей

Практически все люди, ставшие родителями, слышат о том, что грудное молоко – лучшая пища для ребенка. Это побуждает многих женщин наладить грудное вскармливание. Известно, что, помимо прочего, грудное молоко является источником натуральных пребиотиков – небольших молекул пищевых волокон, способствующих росту нормальной микрофлоры в кишечнике ребенка. Однако для многих семей грудное вскармливание оказывается трудным или полностью невозможным. В ходе нового исследования ученые Университета Иллинойса (University of Illinois), США, выявили, как максимально приблизить состав молочных смесей к составу грудного молока.

В предыдущих исследованиях, изучая рост и развитие поросят, ученые заметили, что добавление к их питанию пребиотиков приводило к улучшению памяти и усилению исследовательского поведения. Это позволило ученым говорить о том, что включение пребиотиков в состав молочной смеси влияет не только на состояние желудочно-кишечного тракта, но и на развитие головного мозга. Специалисты считают поросят более информативной моделью при изучении детей, чем мыши или крысы, их пищеварительные системы, поведенческие реакции и этапы развития головного мозга во многом сходны. Поэтому ученые часто выбирают поросят для проверки своих гипотез в доклинических исследованиях, особенно если объектом работы является микрофлора кишечника и развитие головного мозга.

В данном исследовании ученые, начиная со 2-го дня жизни, давали поросётам молочную смесь на основе коровьего молока, которая содержала полидекстрозу (ПД), синтетический углевод с пребиотической активностью, и галактоолигосахарид (ГОС) – натуральный пребиотик. Через 25 дней ученые оценили память поросят, их способность к обучению и реакции на стресс-тест, а через 33 дня отобрали кровь, ткани мозга и кишечника на анализы.

Для тестирования обучаемости и памяти поросятам предоставляли возможность играть с игрушками для собак, одна из которых была совершенно новой, а вторую они видели ранее. Если животные уделяли больше внимания новой игрушке, это означало, что они понимали, что она новая. Этот тест «распознавания новых объектов» является улучшенным вариантом классического теста с лабиринтом, который обычно используют

в экспериментах с грызунами. Ученые отметили, что поросята, которые с молочной смесью получали ПД или ГОС, больше времени играли с новыми игрушками, чем те, которые не получали пребиотические добавки. Повышенное внимание к новым предметам как показатель естественно-любопытства является признаком здорового развития мозга и нормального уровня памяти и уровня обучаемости.

Авторы исследования заметили, что, если пребиотики выполняют свою функцию, количество нормальной микрофлоры кишечника быстро увеличивается. Одним из способов оценки данных изменений является анализ конечных метаболитических продуктов – летучих жирных кислот (ЛЖК), которые выделяют бактерии при переваривании пребиотических волокон. Оказалось, что у поросят, получавших ПД или ГОС, концентрация ЛЖК в толстом кишечнике, крови и головном мозге была значительно выше, чем у животных, не получавших этих полисахаридов.

В ходе предыдущих исследований ученые определили, что бактериальные ЛЖК могут проникать в кровь и достигать головного мозга, где они потенциально могут влиять на настроение и поведение. В данной работе ученые получили доказательства того, что ЛЖК поступают в головной мозг, но не выявили прямой взаимосвязи между их концентрацией и уровнем памяти и обучаемости. Наибольшей неожиданностью для исследователей стал тот факт, что в головном мозге поросят, получавших ПД или ГОС, снижался уровень серотонина. При этом животные не проявляли больше признаков тревоги при прохождении стресс-теста, чем поросята контрольной группы. Вероятно, пребиотики способствуют изменению уровня триптофана, который является предшественником серотонина, однако это необходимо изучить в следующих исследованиях.

Резюмируя полученные данные, ученые подчеркнули, что, несмотря на то что многие вопросы остались без ответов, им удалось доказать наличие сильной модифицируемой связи между кишечником и головным мозгом. Они полагают, что эту связь необходимо учитывать производителям детских молочных смесей.

Fleming S.A., Monaikul S., Patsavas A.J. et al. (2017) Dietary polydextrose and galactooligosaccharide increase exploratory behavior, improve recognition memory, and alter neurochemistry in the young pig. *Nutrition, Neurosci.*, Dec. 18 [Epub. ahead of print].

University of Illinois College of Agricultural, Consumer and Environmental Sciences (2018) Prebiotics in infant formula could improve learning and memory and alter brain chemistry. *ScienceDaily*, Jan. 17 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2018/01/180117114916.htm>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Причина синдрома внезапной детской смерти – генетическая мутация

В ходе нового исследования ученые Университетского колледжа Лондона (University College London), Великобритания, определили, что у детей, умерших от синдрома внезапной детской смерти, чаще, чем у здоровых людей, отмечают редкие генетические мутации, приводящие к нарушениям работы дыхательных мышц. Результаты исследования опубликованы в журнале «The Lancet».

Синдром внезапной детской смерти – неожиданная смерть ребенка в возрасте 2–4 мес, который выглядит полностью здоровым. Повышенный риск такого события отмечают у мальчиков и у детей, родившихся преждевременно. В развитых странах данная патология является ведущей причиной смерти у детей в постнатальный период.

В ходе данной работы ученые изучали мутации в гене *SCN4A*, который кодирует клеточный рецептор (натриевый канал на поверхности скелетных мышц). Экспрессия этого рецептора в клетках дыхательных мышц обычно низкая при рождении и значительно увеличивается в первые 2 года жизни. Мутации в гене *SCN4A* ассоциированы с развитием ряда генетических нейромышечных расстройств, таких как миотония, преходящий паралич, миопатия и миастенический синдром, а также с возникновением пауз при дыхании и спазмов голосовых связок. В ходе работы ученые оценивали генетические особенности детей, умерших от синдрома внезапной детской смерти (n=278), и сравнивали их с характеристиками взрослых людей (n=729, контрольная группа), у которых не было сердечно-сосудистых, респираторных или неврологических патологий.

Ученые отметили, что мутации гена *SCN4A* имели место у 6 неожиданно умерших детей и у 9 взрослых контрольной группы, однако мутации, влиявшие на клеточный рецептор, определяли только у 4 детей, умерших от синдрома внезапной детской смерти. Авторы исследования предположили, что такие мутации могут значительно повысить вероятность неожиданной смерти ребенка. Так, от момента рождения они могли приводить к нарушению развития дыхательных мышц, что при воздействии внешнего стресса (например, при вдыхании табачного дыма, незначительной болезни или запутывании в постельном белье) делало детей не способными к самостоятельному восстановлению дыхания.

Руководитель исследования доктор Майкл Ханна (Michael Hanna) резюмировал, что в ходе данной работы ученые впервые доказали наличие взаимосвязи между синдромом внезапной детской смерти и генетическими факторами. Он отметил, что, несмотря на наличие лекарственных препаратов, применяемых для лечения детей и взрослых с нервно-мышечными нарушениями, вызванными мутациями гена *SCN4A*, неясно, можно ли их применять для снижения риска синдрома внезапной детской смерти.

Авторы работы подчеркнули, что для понимания выявленной взаимосвязи и изучения возможных методов профилактики необходимо проведение дополнительных исследований. Кроме того, они заметили, что генетические мутации не являются единственной причиной возникновения синдрома внезапной детской смерти, другие факторы также оказывают значительное влияние на вероятность фатального исхода.

Männikkö R., Wong L., Tester D.J. et al. (2018) Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *The Lancet*, Mar. 28 [Epub. ahead of print].

The Lancet (2018) Potential genetic link in sudden infant death syndrome identified. *ScienceDaily*, Mar. 28 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2018/03/180328224228.htm>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Эффективность вакцинации от гриппа у детей с позиции доказательной медицины

Грипп является серьезной проблемой общественно-здравоохранения, которая может приводить к развитию более тяжелых заболеваний и даже к летальным исходам в группах населения повышенного риска. Отмечается, что риск развития осложнений наиболее высок среди детей и лиц старше 65 лет. При этом, согласно информации Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), наиболее эффективным способом профилактики гриппа является вакцинация.

В связи с наличием разнообразных данных относительно эффективности противогриппозной вакцинации ученые из Италии провели ряд систематических обзоров, основной целью, одного из которых стало обобщение результатов исследований, изучающих эффективность и побочные эффекты иммунизации от гриппа среди здоровых детей в возрасте до 16 лет при помощи противогриппозных вакцин во время сезонных вспышек этого заболевания. Результаты настоящей работы опубликованы 1 февраля 2018 г. в Кокрановской базе данных систематических обзоров (Cochrane Database Systematic Reviews).

Для этого учеными проведен поиск соответствующих исследований в Центральном Кокрановском реестре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL), который включает Специализированный реестр Кокрановской

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ЛАЗОЛВАН® Юниор ЛАЗОЛВАН®

Торговое название

ЛАЗОЛВАН® Юниор
ЛАЗОЛВАН®

Международное непатентованное название

Амброксол

Лекарственная форма

Сироп 15 мг/5 мл, 100 мл
Сироп 30 мг/5 мл, 100 мл, 200 мл

Состав

5 мл сиропа (15 мг/5 мл) содержат активное вещество – амброксола гидрохлорид 15 мг, вспомогательные вещества: кислота бензойная, гидроксипропилцеллюлоза, калия ацесульфам, сорбитол жидкий (некристаллизующийся), глицерин 85%, ароматизатор «Woodberry PHL-132195», ароматизатор «Vanilla 201629», вода очищенная.

5 мл сиропа (30 мг/5 мл) содержат активное вещество – амброксола гидрохлорид 30 мг, вспомогательные вещества: кислота бензойная, гидроксипропилцеллюлоза, калия ацесульфам, сорбитол жидкий (некристаллизующийся), глицерин 85%, ароматизатор «Strawberry PHL-132200», ароматизатор «Vanilla 201629», вода очищенная.

Описание

Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, слегка вязкая жидкость, с ягодным ароматом (для дозировки 15 мг/5 мл).

Прозрачная или почти прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, слегка вязкая жидкость, с ягодным ароматом (для дозировки 30 мг/5 мл).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для устранения симптомов простуды и кашля. Отхаркивающие препараты. Муколитики. Амброксол.
Код АТХ R05CB06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание. Абсорбция высокая и почти полная, линейнозависима от терапевтической дозы. Максимальная плазменная концентрация достигается в течение 1–2,5 часов. Абсолютная биодоступность – 79%.

Распределение. Распределение быстрое и обширное, с наивысшими концентрациями в ткани легких. Объем распределения примерно 552 л. Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 90%.

Метаболизм и выведение. Примерно 30% принятой внутрь дозы подвергается пресистемному метаболизму. Амброксола гидрохлорид под воздействием основного фермента CYP3A4 метаболизируется преимущественно в печени путем глюкуронизации и

частично распадается до дибромантранилово-кислоты (приблизительно 10% дозы).

После приема внутрь, через 3 дня, 26% от дозы обнаруживалось в моче в связанной и около 6% в свободной форме. Период полувыведения составляет приблизительно 10 часов. Общий клиренс – в пределах 660 мл/мин., почечный клиренс составляет приблизительно 8% от общего клиренса. Выводится почками: приблизительно 83% от общей дозы выделяется через 5 дней после приема. Выведение снижается при нарушении функции печени, что приводит к повышению уровня в плазме крови в 1,3–2 раза.

Пол и возраст не оказывают влияния на фармакокинетику амброксола и не требуют коррекции дозы.

Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амброксола гидрохлорид.

Фармакодинамика

Амброксола гидрохлорид – активный ингредиент препарата ЛАЗОЛВАН.

Доклинические исследования показали, что амброксол увеличивает секрецию слизи в дыхательных путях, тем самым разжижает мокроту, повышает производство легочного сурфактанта, имеющего защитное действие, стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, приводя к улучшению мукоцилиарного транспорта мокроты. Клинико-фармакологические исследования подтвердили увеличение мукоцилиарного клиренса, что способствует снижению вязкости мокроты, облегчает кашель и очищает легкие.

Местноанестезирующее действие амброксола обусловлено дозозависимой обратимой блокадой клонированных нейронных натриевых каналов.

Под воздействием амброксола гидрохлорид значительно снижается высвобождение цитокинов из крови, а также из тканевых мононуклеарных и полиморфнонуклеарных клеток. Клинические исследования на пациентах с болью в горле показали значительное уменьшение боли и покраснения в горле.

Показания к применению

Секретолитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, характеризующихся нарушением секреции и затрудненным отхождением мокроты.

Способ применения и дозы

Схема приема ЛАЗОЛВАН сироп 30 мг/5 мл:

Взрослые и дети старше 12 лет: первые 2–3 дня по 5 мл сиропа (1 мерный стаканчик) 3 раза в сутки (эквивалентно 90 мг амброксола гидрохлорид в день), далее по 5 мл сиропа 2 раза в сутки (эквивалентно 60 мг амброксола гидрохлорид в день).

При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 10 мл сиропа (2 мерных стаканчика) 2 раза в сутки

(эквивалентно 120 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети от 6 до 12 лет: 2,5 мл (½ мерный стаканчик) 2–3 раза в сутки (эквивалентно 30–45 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети от 2 до 5 лет: 1,25 мл (¼ мерного стаканчика) 3 раза в сутки (эквивалентно 22,5 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети от 1 до 2 лет: 1,25 мл (¼ мерного стаканчика) 2 раза в сутки (эквивалентно 15 мг амброксола гидрохлорид в день).

Схема приема ЛАЗОЛВАН Юниор сироп 15 мг/5 мл:

Взрослые и дети старше 12 лет: первые 2–3 дня по 10 мл сиропа (2 мерных стаканчика) 3 раза в сутки (эквивалентно 90 мг амброксола гидрохлорид в день), далее по 10 мл сиропа 2 раза в сутки (эквивалентно 60 мг амброксола гидрохлорид в день).

При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 20 мл сиропа (4 мерных стаканчика) 2 раза в сутки (эквивалентно 120 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети от 6 до 12 лет: 5 мл (1 мерный стаканчик) 2–3 раза в сутки (эквивалентно 30–45 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети от 2 до 5 лет: 2,5 мл (½ мерного стаканчика) 3 раза в сутки (эквивалентно 22,5 мг амброксола гидрохлорид в день).

Дети до 2 лет: 2,5 мл (½ мерного стаканчика) 2 раза в сутки (эквивалентно 15 мг амброксола гидрохлорид в день).

Длительность приема не ограничена, но не следует принимать препарат более 4–5 дней без консультации врача.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи, с помощью прилагаемого мерного стаканчика.

Побочные действия

Нежелательные явления приведены ниже по системно-органному классам и частоте по следующей классификации:

очень часто	≥1/10
часто	≥1/100 до <1/10
нечасто	≥1/1000 до <1/100
редко	≥1/10 000 до <1/1000
очень редко	<1/10 000
частота неизвестна	нежелательные реакции, частота которых неизвестна, так как не может быть оценена на основании имеющихся данных

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко:

- реакции гиперчувствительности

Частота неизвестна:

- анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек и зуд

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко:

- сыпь, крапивница

Частота неизвестна:

- тяжелые кожные реакции (включая мультиформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулез)

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- дисгевзия (нарушения вкусовосприимчивости)

Нарушения со стороны ЖКТ

Часто:

- тошнота, снижение чувствительности в полости рта (оральная гипостезия)

Нечасто:

- рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, сухость во рту

Редко:

- сухость в горле

Очень редко:

- повышенное слюноотделение

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто:

- снижение чувствительности в глотке (фарингеальная гипостезия)

Частота неизвестна:

- одышка (как симптом реакции гиперчувствительности)

Осложнения общего характера и реакции в месте введения

Нечасто:

- лихорадка, местные реакции слизистой оболочки

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амброксола гидрохлориду или другим компонентам препарата
- редкая наследственная непереносимость фруктозы

Лекарственные взаимодействия

Не сообщалось о клинически значимых неблагоприятных взаимодействиях с другими препаратами.

Прием амброксола и антибиотиков (амоксциллин, цефуроксим, эритромицин) может привести к повышенному проникновению и концентрации последних в бронхолегочном секрете и мокроте.

Особые указания

Зарегистрированы очень редкие случаи тяжелых поражений кожи таких, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, при применении амброксола гидрохлорида. Главным образом они обусловлены тяжестью основного заболевания и/или сопутствующим лечением. У пациентов могут проявляться признаки начала неспецифического заболевания со следующими симптомами: повышение температуры тела, боль во всем теле, ринит, кашель и боль в горле. Появление этих признаков может привести

к ненужному симптоматическому лечению противопродными препаратами. В случае появления кожных поражений следует немедленно обратиться к врачу и прекратить прием амброксола гидрохлорида.

Пациентам с редким синдромом первичной цилиарной дискинезии сироп ЛАЗОЛВАН или ЛАЗОЛВАН Юниор следует применять с осторожностью, в связи с риском накопления секрета.

Пациентам с декомпенсированной почечной недостаточностью применение препарата ЛАЗОЛВАН показано только после консультации с врачом. Амброксол, как любое активное вещество, метаболизирующееся в печени и выделяемое почками, может вызвать накопление метаболитов в печени у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

В 5 мл сиропа содержится 1,2 г сорбитола, что составляет 4,9 г сорбитола в максимальной рекомендованной суточной дозе (для дозировки 30 мг/5 мл) или 9,8 г сорбитола в максимальной рекомендованной суточной дозе (для дозировки 15 мг/5 мл). Этот препарат не следует принимать пациентам, имеющим редкую врожденную непереносимость фруктозы.

Информация для пациентов с сахарным диабетом: в 5 мл сиропа ЛАЗОЛВАН 30 мг/5 мл и ЛАЗОЛВАН Юниор 15 мг/5 мл содержится 1,2 г углеводов, препарат подходит для приема пациентам с сахарным диабетом. Сироп не содержит спирта.

Фертильность, беременность и период лактации

Беременность. Амброксола гидрохлорид проникает через плацентарный барьер. Доклинические исследования не показали прямого или косвенного отрицательного воздействия на беременность, развитие плода, роды и постнатальное развитие.

Обширный клинический опыт применения препарата после 28-й недели беременности не показал признаков неблагоприятного воздействия на плод. Тем не менее, не рекомендуется применять препарат ЛАЗОЛВАН в период I триместра беременности.

Лактация. Амброксола гидрохлорид выделяется с грудным молоком, поэтому не рекомендуется принимать препарат в период грудного вскармливания.

Фертильность. Доклинические исследования не показали прямого или косвенного отрицательного воздействия на фертильность. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Исследования не проводились. Нет сообщений о случаях влияния препарата на способность управлять автомобилем или механизмами в пост-маркетинговый период.

Передозировка

Симптомы: признаки сопоставимы с известными побочными эффектами: тошнота, рвота, диарея, диспепсия.

Лечение: симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 100 мл в стеклянных флаконах коричневого цвета укупоренных завинчивающимся белым пластиковым колпачком с контролем первого вскрытия. К флакону прилагается мерный стаканчик из пластмассы с нанесенными метками объема и логотипом фирмы. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку (для дозировки 15 мг/5 мл).

По 100 мл и 200 мл в стеклянных флаконах коричневого цвета укупоренных завинчивающимся белым пластиковым колпачком с контролем первого вскрытия. К флакону прилагается мерный стаканчик из пластмассы с нанесенными метками объема и логотипом фирмы. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку (для дозировки 30 мг/5 мл).

Условия хранения

Хранить при температуре до 30°C. Не замораживать!

(для дозировки 15 мг/5 мл).

Хранить при температуре от 15°C до 30°C (для дозировки 30 мг/5 мл).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Использовать в течении 1 года после вскрытия. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Берингер Ингельхайм Эспана С.А., Сан-Кугат-дель-Вальес, Испания

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Дойчланд ГмБХ, Франкфурт, Германия

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы,

ул. Фурманова 187 «Б»

Телефон: +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

E-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы,

ул. Фурманова 187 «Б»

Телефон: +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

E-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

группы по изучению острых респираторных инфекций (Cochrane Acute Respiratory Infections Group Specialised Register), электронных баз данных MEDLINE (с 1966 г. по 31 декабря 2016 г.) и Embase (с 1974 г. по 31 декабря 2016 г.), Международной платформе регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения (WHO International Clinical Trials Registry Platform – ICTRP) по состоянию на 1 июля 2017 г., а также ClinicalTrials.gov (по 1 июля 2017 г.).



Подходящие исследования должны были иметь рандомизированный контролируемый дизайн и сравнивать различные противогриппозные вакцины с плацебо и отсутствием вмешательства в естественных условиях среди здоровых детей в возрасте до 16 лет. Помимо заболеваемости гриппом, исследователи изучили аналогичные данные о гриппоподобных заболеваниях (так как последние изначально вызывают сходные симптомы в виде лихорадки, головной и мышечной боли, кашля и ринореи, а без лабораторных анализов на первом этапе не всегда возможно достоверно идентифицировать заболевание), осложнениях (госпитализация, ушные инфекции) и побочных эффектах вакцинации. Стоит уточнить, что в рамках настоящего систематического обзора исследователи изучили эффекты не только парентеральных инактивированных противогриппозных вакцин, но и интраназальных живых аттенуированных (ослабленных) их форм.

Отмечается, что по сравнению с плацебо и невмешательством иммунизация посредством живых аттенуированных противогриппозных вакцин, вероятно, снижает риск заболеваемости гриппом у детей в возрасте 3–16 лет с 18 до 4% (7718 детей, доказательства умеренного качества), а гриппоподобными заболеваниями – с 17 до 12% (124 606 участников, доказательства низкого качества). Как подчеркивают исследователи, данные о наиболее серьезных последствиях осложнений гриппа, приводящих к госпитализации, отсутствуют. Данные четырех исследований, оценива-

ющих частоту развития лихорадки после вакцинации, значительно варьировались: от 0,16 до 15% у детей из когорты иммунизации живыми аттенуированными противогриппозными вакцинами, а в группах плацебо – от 0,71 до 22% (доказательства низкого качества). Информация о частоте развития тошноты не представлена. Риск развития острого среднего отита не показал статистически выраженной разницы в различных группах испытуемых.

Выявлено, что по сравнению с группами плацебо и невмешательства в когорте детей в возрасте от 2 до 16 лет, иммунизированных с применением инактивированных противогриппозных вакцин, риск заболеваемости гриппом снизился с 30 до 11% (1628 испытуемых, доказательства высокого качества), а гриппоподобными заболеваниями – с 28 до 20% (19 044 детей, доказательства умеренного качества). Риск развития осложнения в виде среднего отита оказался практически равнозначным у вакцинированных и невакцинированных участников (31 и 27% соответственно), хотя стоит отметить, что доверительный интервал не исключает значимого повышения частоты развития отита после вакцинации (0,95–1,40; 884 испытуемых, доказательства умеренного качества). Отмечается, что данные относительно риска госпитализации, частоты развития лихорадки и тошноты не обнаружены.

В заключение исследователи пришли к выводам, что у детей в возрасте от 3 до 16 лет иммунизация с применением живых аттенуированных противогриппозных вакцин, вероятно, снижает заболеваемость гриппом (согласно доказательствам умеренного качества), а также гриппоподобными заболеваниями (доказательства низкого качества) в течение одного сезона этого заболевания. Применение инактивированных противогриппозных вакцин также снижает заболеваемость гриппом (доказательства высокого качества) и гриппоподобными заболеваниями (доказательства низкого качества).

Отмечается, что в случае использования противогриппозных вакцин (обоих видов) снижение заболеваемости гриппом, выраженное в абсолютных величинах, может значительно варьироваться в зависимости от групп населения, что затрудняет экстраполирование полученных результатов в отношении всего педиатрического населения. Стоит учитывать, что исследователи обнаружили небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований, изучающих эффекты вакцинации от гриппа у детей в возрасте до 2 лет.

Обращаем внимание, что Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) ранее опубликовала рекомендации по иммунизации детей и подростков и по профилактическому здравоохранению в педиатрической практике.

Jefferson T., Rivetti A., Di Pietrantonj C., Demicheli V. (2018) Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst. Rev., Feb. 1 [Epub. ahead of print].

Олег Мартышин
www.umj.com.ua

Педиатрия орталығының хирургы күрделі ота жасады

2 мамыр күні Талдықорған қаласындағы Облыстық балалар ауруханасына Педиатрия және балалар хирургиясы орталығының білікті хирургы Хаиров Константин Эдуардұлы республикалық санитарлық авиация әуе жолы - тік ұшақ арқылы жедел түрде аттанып, сарыауру, өт жолдарының асқынған эхинококкозы диагнозымен жатқан 13 жастағы балаға күрделі ота жасады.

Операцияның бірегейлігі өт жолдарындағы эхинококк паразиттерін оқшаулаудың сиректігі болып табылады. Әлемдік деректерге сүйенсек, осы оқшаулаудың кездесу жиілігі біріншілікті эхинококкоздар арасында 0,13-0,48%-ды құрайды. Науқастың өт жолын паразиттің хитинді қабықшалары бітеген еді, жағдайдың күрделілігіне қарамастан өт жолдары және бауырдағы эхинококкозды алу операциясы сәтті өтті.

Өт жолдарының күрделі эхинококкозды ауруы шет елдерде жиі кездессе,



Қазақстанда мұндай патологияға шалдығу жағдайы өте сирек кездеседі. Отаның да ерекшелігі осында, сирек жасалатын ауыр да күрделі ота болып саналады. Мұндай күрделі операция аймақтарда жасалмайды.

Айта кетейік, ауыр да күрделі операцияға облыстық балалар ауруханасының хирург-дәрігерлері де қатысты. Білікті де жоғары санатты дәрігер, медицина ғылымдарының кандидаты, Педиатрия орталығының хирургия бойынша директор орынбасары К. Хаиров қиын отаны жасай отырып, аймақтық дәрігерлерге тәжірибесімен бөлісті.

Облыстық аурухананың басшылары ауыр отаны жасап, баланың өмірін сақтап қалуда көрсеткен көмегі үшін Константин Эдуардұлына үлкен алғыстарын білдірді.

«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» баспасөз қызметі
8 (727) 269 69 52



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XI Международный конгресс – 2018

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО –

КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Организатор

КОМПАНИЯ



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Дюфа МИШКИ

Пищеварение детишек - забота ДюфаМишек!



Реклама биологически активной добавки к пище. Не является лекарственным средством. Перед применением ознакомьтесь с рекомендациями по применению. Рекомендации по применению: Пребиотический эффект: детям в возрасте от 3 до 14 лет: 1 жевательная пастилка в день; подросткам и взрослым от 15 лет и старше: 2 пастилки в день. Улучшение усвоения кальция: детям в возрасте от 3 до 6 лет: 1 жевательная пастилка в день; от 7 до 14 лет: 2 пастилки в день; подросткам и взрослым от 15 лет и старше: 3 пастилки в день. Жевательную пастилку следует разжевать, а затем проглотить. Пастилки ДюфаМишки не предназначены для диагностики, лечения или профилактики болезней. Противопоказаны детям младше 3 лет. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Свидетельство о государственной регистрации № KZ. 16.01.98.003.E.000968.10.16 от 04.10.2016 г. Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей: ТОО «Абботт Казахстан», пр. Достык 117/6, Бизнес-центр «Хан Тенгри-2», 050059, г. Алматы, Республика Казахстан / Тел.: +7 727 244 75 44, Факс: +7 727 244 76 44 / e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com