

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол.
Бронхиты у детей**

**Антибактериальная
терапия и
антибиотикорезистентность**

**Новые возможности
терапии бронхиальной
астмы у детей**

**Атопический дерматит
у детей. Как повысить
эффективность терапии?**

**Оценка состояния
новорожденного
при первом патронаже:
что должен знать педиатр**

**Новая эра коррекции
микробиома кишечника
у детей**



№15 (110), 2018

Педиатрия



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 3 октября 2016 года №Н004171

Торговое название

СПИРИВА РЕСПИМАТ

МНН

Тиотропия бромид

Лекарственная форма

Раствор для ингаляций в комплекте с ингалятором РЕСПИМАТ, 2,5 мкг/ингаляция

Состав 1 ингаляция содержит активное вещество – тиотропия бромид 2,5 мкг (эквивалентно 3,124 мкг тиотропия бромида моногидрата) 2 ингаляции соответствуют 1 терапевтической дозе *вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид, динатрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание

Прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Другие ингаляционные препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Холиноблокаторы. Тиотропия бромид. Код АТХ R03BB04

Показания к применению

- поддерживающее лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для облегчения симптомов
- дополнительное поддерживающее лечение взрослых пациентов с бронхиальной астмой (перенесших одно или несколько тяжелых обострений в течение последнего года при комбинированном лечении ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия).

Способ применения и дозы

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций и только через ингалятор РЕСПИМАТ. Взрослые – рекомендуемая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мкг тиотропия бромида, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу. При лечении бронхиальной астмы максимальная польза будет достигнута после применения нескольких доз препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ.

Пожилым пациентам необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациентам с нарушениями функции почек* необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. Однако пациентам с умеренной или острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск (см. раздел *Особые указания*).

Пациентам с нарушениями функции печени можно использовать СПИРИВУ РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе. *Пациенты детского возраста.* Данные о применении препарата при ХОБЛ и бронхиальной астме у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Муковисцидоз. Эффективность и безопасность препарата не установлены. Для обеспечения правильного применения препарата пациенты должны быть инструктированы о том, как использовать ингалятор.

Побочные действия

Многие из нижеперечисленных нежелательных явлений могут быть следствием антихолинергических свойств тиотропия бромида.

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1,000 < 1/100$; редко: $\geq 1/10,000 < 1/1,000$; очень редко: $< 1/10,000$; неизвестно: невозможно оценить на основании доступных данных.

Класс системы органов	Частота при ХОБЛ	Частота при бронхиальной астме
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Бессонница	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения		
Глаукома	Редко	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Редко	Неизвестно
Нечеткое зрение	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Фибрилляция предсердий	Редко	Неизвестно
Учащенное сердцебиение	Редко	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Редко	Неизвестно
Тахикардия	Редко	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовое кровотечение	Редко	Неизвестно
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Сухость во рту	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Редко
Кандидоз полости рта	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Редко	Неизвестно
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Редко	Неизвестно
Кариес зубов	Редко	Неизвестно
Гингивит	Редко	Редко
Глоссит	Редко	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Редко
Кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны кожных покровов, нарушения со стороны иммунной системы		
Сыпь	Нечасто	Редко
Зуд	Нечасто	Редко
Ангioneвротический отек	Редко	Редко
Крапивница	Редко	Редко
Инфекции/язвы кожи	Редко	Неизвестно
Сухость кожи	Редко	Неизвестно
Гиперчувствительность (в том числе реакции немедленного типа)	Неизвестно	Редко
Анафилактическая реакция	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочеиспускания	Нечасто	Неизвестно
Дизурия	Нечасто	Неизвестно
Инфекция мочевыводящих путей	Редко	Неизвестно

Антихолинергические эффекты могут усиливаться с возрастом пациента.

Противопоказания гиперчувствительность к тиотропия бромиду, атропину или его производным (ипратропию, окситропию) или к любому компоненту этого препарата; детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия Допускается применение тиотропия бромида совместно с другими препаратами, обычно применяемыми в лечении ХОБЛ и астмы, включая лечение симпатомиметическими бронходилататорами, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, хромоны и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Изменений воздействия тиотропия за счет β_2 -агонистов длительного действия) или ингаляционных кортикостероидов (ИКС) не обнаружено.

Не рекомендуется совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами.

Особые указания Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, являющийся бронходилатирующим поддерживающим средством для приема один раз в день, не следует применять в качестве стартовой терапии острых приступов бронхоспазма или для облегчения острых симптомов.

В случае возникновения острых приступов следует использовать быстродействующие β_2 -агонисты. СПИРИВА РЕСПИМАТ не следует использовать в качестве монотерапии (препарата первой линии) для лечения бронхиальной астмы. Пациентам, страдающим от бронхиальной астмы, настоятельно рекомендуется продолжать противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами без изменений после начала приема препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ даже в случае облегчения симптомов.

После приема СПИРИВА РЕСПИМАТ могут возникать реакции гиперчувствительности немедленного типа. В связи с его антихолинергической активностью СПИРИВА РЕСПИМАТ должен использоваться с осторожностью у больных с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных препаратов может вызвать бронхоспазм, индуцированный ингаляцией. СПИРИВА РЕСПИМАТ следует с осторожностью применять у пациентов с известными нарушениями сердечного ритма: у пациентов с недавно (менее 6 месяцев назад) перенесенным инфарктом миокарда; нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией или сердечной аритмией, требовавшей вмешательства или изменения медикаментозной терапии за последний год; госпитализацией по причине сердечной недостаточности (III или IV класса по NYHA) в течение последнего года. Антихолинергический механизм действия препарата может влиять на эти состояния.

Поскольку концентрация в плазме крови увеличивается со снижением функции почек препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.) следует начинать только в том случае, если польза превышает потенциальный риск. Длительный опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентов следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и избежать попадания препарата в глаза. Пациенты должны быть предупреждены о том, что это может привести к ухудшению острой закрытоугольной глаукомы, появлению боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, наличию в поле зрения радужных кругов или цветных пятен в сочетании с покраснением глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. В случае возникновения любой комбинации этих симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и проконсультироваться у специалиста.

Сухость во рту, наблюдаемая при антихолинергическом лечении, при длительном применении может сопровождаться кариесом зубов.

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ не должен использоваться чаще, чем один раз в день. **Муковисцидоз:** СПИРИВА РЕСПИМАТ не рекомендуется применять при муковисцидозе (МВ), так как тиотропия бромид может усилить признаки и симптомы МВ (например, серьезные нежелательные явления, легочные обострения, инфекции дыхательных путей).

Фертильность, беременность и период грудного вскармливания: **Беременность.** Имеется ограниченное количество данных применения тиотропия бромида у беременных женщин. Доклинические исследования не указывают на прямое или косвенное токсическое воздействие на репродуктивную функцию при клинически значимых дозах. В качестве меры предосторожности следует избегать приема препарата во время беременности.

Период грудного вскармливания. Нет достаточных данных о том, проникает ли тиотропия бромид в грудное молоко. Несмотря на результаты доклинических исследований, которые показали, что выделение тиотропия бромида с молоком происходит лишь в небольших количествах, применение СПИРИВА РЕСПИМАТ у кормящих грудью женщин не рекомендуется. Тиотропия бромид – соединение длительного действия. Решение о целесообразности продолжения/прекращения кормления грудью или продолжения/прекращения лечения с применением препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ следует принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и благоприятного терапевтического действия СПИРИВА РЕСПИМАТ для женщины.

Фертильность. Данные о воздействии тиотропия на фертильность нет. Доклинические исследования не выявили каких-либо нежелательных воздействий на репродуктивную функцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами. Исследований о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Возникновение головокружения или нечеткости зрения может влиять на эти виды деятельности.

Передозировка *Симптомы:* высокие дозы тиотропия бромида могут вызывать признаки и симптомы, характерные для антихолинергических препаратов. В то же время не отмечалось системных антихолинергических нежелательных эффектов после приема однократной ингаляционной дозы до 340 мкг и не наблюдалось значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мкг ингаляционных доз ипратропия бромида, помимо сухости во рту/глотке и слизи в носу, а также выраженного снижения слюноотделения начиная с 7-го дня. Возникновение острой интоксикации в случае непреднамеренного проглатывания раствора тиотропия для ингаляций из картриджа маловероятно, вследствие низкой пероральной биодоступности.

Лечение: симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка По 4 мл препарата разливают в картриджи, вложенные в алюминиевые патроны для системы РЕСПИМАТ. На картридж наклеивают этикетку самоклеющуюся. По 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения Хранить при температуре не выше 25°C, не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Период применения после вскрытия картриджа 3 месяца. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Наименование и страна организации-производителя 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 (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Гесселшафт мБХ» в РК
Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52 БЦ «Innova Tower», 7-й этаж
Тел.: +7 (727) 250-00-77 Факс: +7 (727) 244-51-77
E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 15 (110), 2018
Педиатрия

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)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тоختарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Суذاков 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

Уважаемые коллеги!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный педиатрии.

На первых страницах вашему вниманию представлен Клинический протокол диагностики и лечения: Бронхиты у детей.

В Клубе педиатров под пристальным вниманием специалиста рассматриваются запоры у детей раннего возраста и тонкости терапии функциональных проктогенных запоров, а также коррекция микробиома кишечника у детей.

Широко известно, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), к которым относятся грипп, аденовирусные заболевания, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция и др., часто встречаются в практике врача. А в группе риска – дети младшего возраста, хронически больные, пациенты с иммунодефицитом. Представляем несколько статей о лечении данных заболеваний.

Для практических врачей большой интерес вызовет статья «Оценка состояния новорожденного при первом патронаже: что должен знать педиатр». В статье приведен подробный алгоритм медицинского патронажа – патронаж новорожденного. Обозначено, в какое время с момента рождения и кем должен проводиться патронаж, какова его цель, что включает в себя осмотр ребенка после выписки из роддома, какие рекомендации необходимо дать молодым родителям.

В структуре общей детской заболеваемости патология органов дыхания занимает одно из ведущих мест. В предложенных статьях вы найдете современные рекомендации, касающиеся диагностики и терапии этих заболеваний, основанные на принципах доказательной медицины.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

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



С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол. Бронхиты у детей	6
--	---

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Антибактериальная терапия и антибиотикорезистентность. <i>В.Г. Майданник</i>	11
Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом. <i>С.В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева, А.Р. Бикташева, С.Э. Якута, Л.Я. Данилова</i>	13
Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. <i>Н.Г. Герасимова, Н.А. Васькова, Ю.В. Шувалова, Е.Н. Коваленко, В.А. Горбатов, Т.Б. Ахвердиева</i>	18
Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. <i>В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий</i>	22
Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей. <i>Т.Н. Суровенко, Е.Ф. Глушкова</i>	29

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Атопический дерматит у детей. Как повысить эффективность терапии? <i>Т.Ю. Щегельская, О.Я. Цейтлин</i>	36
Оценка состояния новорожденного при первом патронаже: что должен знать педиатр. <i>И.И. Рюмина, В.В. Зубков</i>	42
Роль педиатра в предоперационной подготовке при эндоскопических и микрохирургических ЛОР-операциях	51
Взаимодействие аллергического процесса и туберкулезной инфекции в детской популяции. <i>О.А. Митковская</i>	54

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНО МЕДИЦИНЫ

Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. <i>Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, С.Л. Бевза, Ф.И. Ершов, В.Г. Нестеренко, Э.М. Сергеева, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс</i>	60
Оптимизация метода прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей. <i>О.Е. Челпаченко, Е.И. Данилова, И.А. Никифоров, И.Н. Чайникова, Н.Б. Перунова, Е.В. Иванова, Л.П. Федотова</i>	69
Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: стартовый выбор антибиотиков (в таблицах и схемах). <i>А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.Д. Майкова, Н.В. Короид, И.В. Леписева, В.И. Свинцицкая, Ю.И. Ивахненко</i>	74

КЛУБ ПЕДИАТРОВ. ЗАПОРЫ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД.

Запоры у детей раннего возраста. <i>Н.Л. Пахомовская, А.С. Потапов</i>	82
Новая эра коррекции микробиома кишечника у детей. <i>У.А. Халилова, В.В. Скворцов, Б.Н. Левитан, Д.А. Железнова, А.В. Борисенко, К.В. Ким, А.А. Бессонов, Н.А. Пролейская</i>	88
Тонкости терапии функциональных проктогенных запоров у детей. <i>М.Л. Бабаян</i>	94

НОВОСТИ	99
---------------	----

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный Конгресс 2019 «Человек и Лекарство – Казахстан»



3 апреля

Кызылорда



5 апреля

Атырау



10 апреля

Семей



12 апреля

Павлодар



17 апреля

Петропавловск



19 апреля

Костанай



24 апреля

Усть-Каменогорск



26 апреля

Караганда



15 мая

Уральск



17 мая

Актобе

**Направления
Конгресса:**
кардиология,
пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
гинекология, педиатрия

Конгресс-оператор:



В датах могут быть изменения.
Следите за нашими обновлениями
на сайте

www.chil.kz

Клинический протокол. Бронхиты у детей

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Протокол №29 от 5 октября 2017 года

Бронхит – представляет воспалительное заболевание бронхов, преимущественно инфекционной этиологии, проявляющееся кашлем (сухим или продуктивным) длительностью не более 3 недель.

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J20.0	Острый бронхит, вызванный <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J20.1	Острый бронхит, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> (палочкой Афанасьева-Пфейффера)
J20.2	Острый бронхит, вызванный стрептококком
J20.3	Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки
J20.4	Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа
J20.5	Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом
J20.6	Острый бронхит, вызванный риновирусом
J20.7	Острый бронхит, вызванный эховирусом
J20.8	Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами
J20.9	Острый бронхит неуточненный

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотренный в 2017 г.)

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

- ОБ – острый бронхит
- ООБ – острый обструктивный бронхит
- ББ – бактериальный бронхит
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПМСП – первично медико-санитарная помощь
- ДН – дыхательная недостаточность
- ОАК – общий анализ крови
- КТ – компьютерная томография
- ЧД – частота дыхания

1.4. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские пульмонологи, детские инфекционисты.

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 (++) когортных 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.

1.8. Классификация [1–4]:

Общепринятой классификации бронхитов не существует:

По аналогии с другими острыми заболеваниями органов дыхания можно выделять этиологический и функциональный классификационные признаки [1, 2].

Эпидемиологических исследований по бронхитам в Казахстане не проводилось. Этиология бронхитов – вирусная и бактериальная, у детей раннего возраста и младшего школьного возраста причиной бронхитов являются риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус коклюша, аденовирус, а также возбудители микоплазма и хламидия. У детей старшего возраста преимущественными возбудителями бронхитов являются вирусы парагриппа, аденовирус, риновирус, а также *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* [3].

По течению:

- острые (длительностью до 4 недель);
- затяжные (длительностью более 4 недель от начала заболевания), протекающие преимущественно с бактериальным воспалением [2, 4].

По клиническим проявлениям:

- острый бронхит (ОБ);
- острый обструктивный бронхит (ООБ);
- бактериальный бронхит (ББ).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [3–5, 8, 9]

2.1. Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- кашель (сухой или продуктивный);
- свистящее дыхание;
- слабость.

Физикальное обследование:

- учащенное или затрудненное дыхание (дети до 2 месяцев ЧД ≥ 60 в минуту; от 2 мес. – до 1 года ≥ 50 в минуту; 1–5 лет ≥ 40 в минуту; старше 5 лет > 28 в минуту);
- втяжение нижней части грудной клетки;
- аускультативные признаки (бронхиальное (жесткое) дыхание, хрипы).

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, лейкопения, ускорение СОЭ).

Инструментальные исследования:

- спирометрия изменения показателей функции внешнего дыхания (у детей старшего возраста).

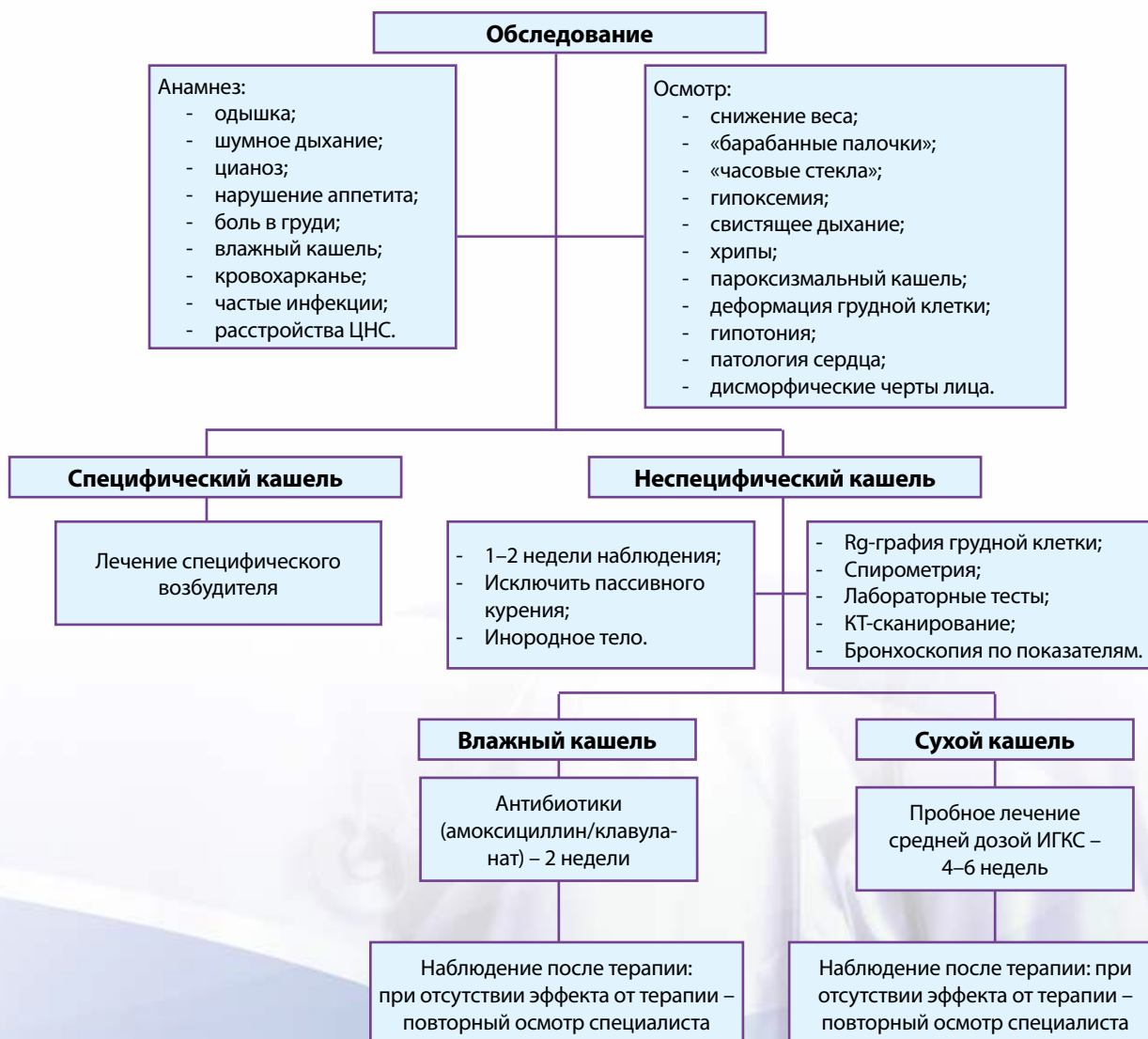
Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – по показаниям;
- консультация невролога – по показаниям;
- консультация кардиолога – по показаниям;
- консультация фтизиатра – по показаниям.

NB! На сегодняшний день в мире пересмотрен подход к проблеме респираторных заболеваний (ларингит, фарингит, трахеит, бронхит), основным симптомом которых является кашель. Существуют практические руководства Американского торакального общества, Европейского респираторного общества, Британского торакального общества по кашлю, основанные на принципах доказательной медицины.

Диагностический алгоритм для бронхита с затяжным течением: (схема) [5]:

Алгоритм диагностики затяжного/хронического кашля у детей



2.2. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Муковисцидоз	Хронический кашель	<ul style="list-style-type: none"> Хлориды в потовой жидкости; Копрограмма; Генетический анализ. 	<ul style="list-style-type: none"> Затяжная неонатальная желтуха; Соленый вкус кожи; Отставание в физическом развитии; Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы; Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул; Повышенные показатели хлоридов в потовой жидкости.
Первичная цилиарная дискинезия	Длительный продуктивный кашель	<ul style="list-style-type: none"> Цилиарная биопсия (электронная микроскопия); Генетический анализ. 	<ul style="list-style-type: none"> Декстракардия; Отиты; Постоянные респираторные симптомы.
Туберкулез	Хронический кашель (>30 дней). Плохое развитие/отставание в весе или потеря веса.	<ul style="list-style-type: none"> Реакция Манту; Диаскинтест; Бактериоскопия мокроты на МБТ и методом Gextert; КТ органов грудной клетки. 	<ul style="list-style-type: none"> Положительная реакция Манту; Положительный диаскинтест; Присутствие микобактерий туберкулеза при исследовании мокроты у детей.
Врожденные пороки бронхиального дерева (трахеомалия, трахеобронхомаляция)	Хронический кашель	<ul style="list-style-type: none"> КТ органов грудной клетки; Бронхоскопия. 	<ul style="list-style-type: none"> Стеноз трахеи или бронха; Податливость стенки трахеи или бронха; Добавочный трахеальный бронх.
Инородное тело дыхательных путей	Длительный кашель. Рецидивирующие воспаления нижних дыхательных путей.	<ul style="list-style-type: none"> Бронхоскопия; КТ органов грудной клетки. 	<ul style="list-style-type: none"> Наличие инородного тела в бронхах; Ателектаз легочной ткани; Эндобронхит.

Препараты (действующие вещества), применяющиеся при лечении:

- Азитромицин (Azithromycin);
- Амоксициллин (Amoxicillin);
- Ипратропия бромид (Ipratropium bromide);
- Клавулановая кислота (Clavulanic acid);
- Парацетамол (Paracetamol);
- Сальбутамол (Salbutamol);
- Фенотерол (Fenoterol).

3.2. Медикаментозное лечение

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лечение ООБ:

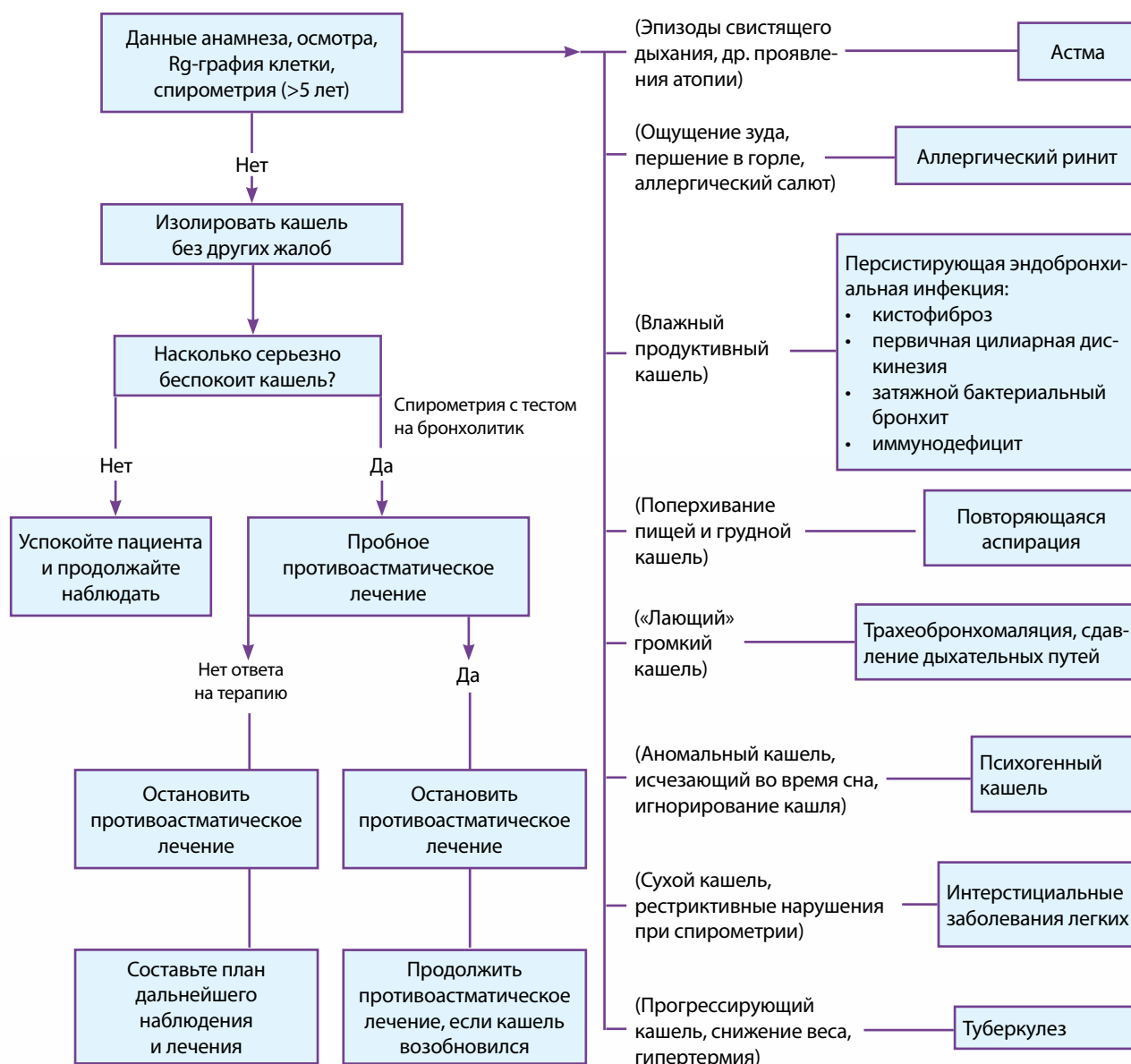
Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Ингаляционный бронходилататор	Сальбутамол, дозированный аэрозоль 100 мкг или раствор для ингаляции в возрастной дозе	Внутрь в качестве бронхорасширяющего средства взрослым и детям старше 12 лет – по 2–4 мг 3–4 раза/сут., при необходимости доза может быть повышена до 8 мг 4 раза/сут. Детям в возрасте 6–12 лет – по 2 мг 3–4 раза/сут.; детям 2–6 лет – 1–2 мг 3 раза/сут.	
Ингаляционный бронходилататор	Ипратропия бромид/фенотерол по 20 мл 4 раза в сутки в возрастной дозе	Ингаляционный бронходилататор	

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

3.1. Немедикаментозное лечение:

- на период подъема температуры – постельный режим;
- адекватная гидратация (обильное теплое питье);
- поощрение грудного вскармливания и адекватное питание соответственно возрасту;
- соблюдение санитарно-гигиенического режима (проветривание помещений, исключение контакта с инфекционными больными).

Дифференциальная диагностика затяжного/хронического кашля у детей



Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения
Антипиретик	Парацетамол	Разовые дозы для приема внутрь для детей 10–15 мг/кг. Средняя разовая доза при ректальном применении составляет 10–12 мг/кг.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лечение ББ [3, 4]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения
Защищенный пенициллин	Амоксициллин + клавулановая кислота, суспензия для приема внутрь 125 мг/5 мл.	45 мг/кг 2 раза в сутки
Макролид	Азитромицин, порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл (200 мг/5 мл)	5 мг/кг 1 раз в сутки

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения
Антипиретик	Парацетамол 200 мг, 500 мг табл.	Разовые дозы для приема внутрь для детей 10–15 мг/кг. Средняя разовая доза при ректальном применении составляет 10–12 мг/кг.

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование кашля;
- купирование симптомов ДН;
- нормализация ЧД;
- улучшение самочувствия и аппетита.

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

стационарное лечение бронхита не проводится. Только дети до 5 лет при наличии ОПО (общих признаков опасности) по стандарту ИВБДВ на уровне ПМСП направляются на стационарное лечение.

4.1. Немедикаментозное лечение:

- респираторная поддержка при ОБ;
- поддержание оптимального воздушного режима в помещении;
- на период подъема температуры – постельный режим;
- адекватная гидратация (обильное теплое питье);
- поощрение грудного вскармливания и адекватное питание соответственно возрасту.

4.2. Медикаментозное лечение: см. Амбулаторный уровень.

4.3. Хирургическое вмешательство: нет.

4.4. Индикаторы эффективности лечения:

- купирование кашля;
- нормализация частоты дыхания;
- нормализация температуры тела.

5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

5.1. Показания для плановой госпитализации:

- дети до 5 лет при наличии ОПО (общих признаков опасности) по стандарту ИВБДВ на уровне ПМСП.

5.2. Показания для экстренной госпитализации:

- для проведения бронхоскопии при подозрении на инородное тело;
- нарастание дыхательной недостаточности с втяжением нижней части грудной клетки и учащением дыхания;
- тяжелый респираторный дистресс (явный дискомфорт при дыхании или затрудненное грудное вскармливание, затрудненный прием пищи и жидкости или затрудненная речь);
- все дети в возрасте младше 2 месяцев.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Наурызалиева Шамшагуль Тулеповна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской пульмонологии РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» г. Алматы.
- 2) Садиевкова Лейла Данигалиевна – кандидат медицинских наук, старший ординатор-консультант отдела педиатрии Филиала КФ «УМС» «Национальный научный центр материнства и детства» г. Астана.
- 3) Табаров Адлет Берикболлович – начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан», клинический фармаколог.

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензенты:

Рамазанова Лязат Ахметжановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии АО «Медицинский университет Астана».

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) Протоколы заседаний Объединенной комиссии по качеству медицинских услуг МЗ РК, 2017.
- 2) Клинические рекомендации. Пульмонология. Под редакцией А.Г. Чучалина. – 2007; 129–144.
- 3) A.N. Morris and committee members. The diagnosis and management of chronic cough. Eur. Respir. J. – 2015; 24: 481–492.
- 4) A.B. Chang, John J. Oppenheimer, Miles M. Weinberger. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis. Chest Guideline and Expert Panel Report. Chest. – 2017; 151 (4): 884–890.
- 5) M.D. Shields, A. Bush, M.L. Everard. Recommendations for the assessment and management of cough in children. BTS guidelines. Thorax. – 2008; 63 (Suppl III):1–15.
- 6) H. Alsubaie, A. Al-Shamrani, A.S. Alhabi. Clinical practice guidelines: Approach to cough in children: The official statement endorsed by the Saudi Pediatric Pulmonology Association. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2015; 2: 38–43.

Антибактериальная терапия и антибиотикорезистентность



В.Г. Майданник – д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, зав. кафедрой Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Антибиотики (АБ) – наиболее часто применяемый в клинической практике класс препаратов. Примерно каждые 10 мин в мире используется две тонны АБ. Причем нередко это происходит бесконтрольно, без рецепта, что в целом недопустимо, поскольку тем самым создаются условия для развития антибиотикорезистентности (АБР) бактерий. На сегодня повышение АБР отмечается повсеместно – именно в силу неоправданно частого применения этих препаратов. Стоит отметить, что АБР не всегда развивается быстро; в ряде ситуаций это происходит довольно поздно – спустя 10–15, а в некоторых случаях >30 лет (как например к ванкомицину). Что касается группы пенициллинов, то к ним сформировалась резистентность в течение менее 5 лет (в частности к метициллину – на протяжении буквально 3 лет) применения. Ежегодно только в США и странах Евросоюза (то есть наиболее благополучных регионах мира) до 50 тыс. человек умирают вследствие АБР различных бактерий! В целом, во всем мире резистентность к противомикробным препаратам влечет за собой >700 тыс. смертельных случаев ежегодно. Согласно подсчетам, до 2050 г. масштаб этой проблемы будет измеряться примерно 10 млн. смертей, обусловленных резистентностью бактерий к АБ.

Результаты проведенной экспертизы летальных исходов среди детей показали, что в 68% случаев именно нерациональное применение АБ послужило тому основой, а неадекватность режимов и доз назначаемых препаратов стали причиной примерно половины этих случаев. Поэтому каждый раз, назначая АБ, врачу необходимо четко понимать, показаны ли они в данной клинической ситуации или нет, и соответственно определять тактику лечения.

Условно говоря, все штаммы бактерий, вызывающих инфекционные заболевания, антибиотикочувствительны. Однако на этапах развития микроорганизмов происходят мутации генов, обуславливающие резистентность. Среди механизмов развития резистентности выделяют несколько вариантов. Так, различные штаммы микроорганизмов продуцируют ферменты,

разрушающие АБ (например, бета-лактамазы). К возникновению АБР в первую очередь приводит неадекватный доступ к антибактериаль-

ным препаратам. Часто назначение АБ происходит безрецептурно и нерационально, при неправильно установленном диагнозе и, сле-

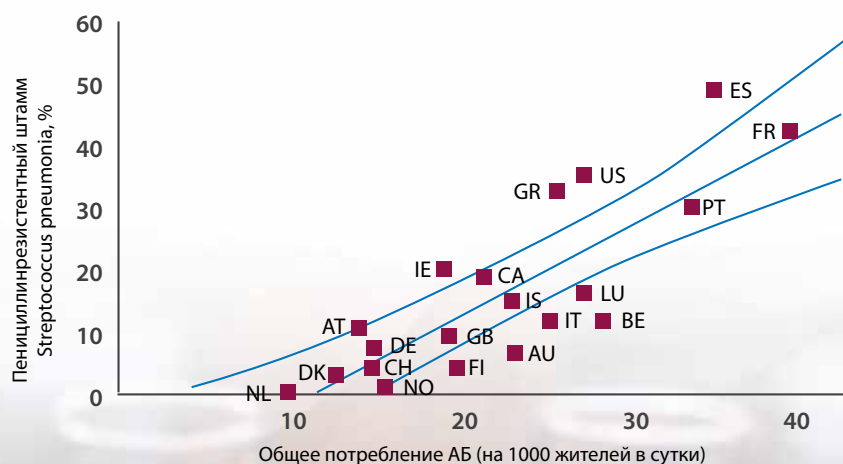


Рисунок 1. Общее потребление АБ и уровень АБР в ряде стран за период 1990–2000 гг.

NL – Нидерланды, DK – Дания, NO – Норвегия, CH – Швеция, DE – Германия, AT – Австрия, GB – Великобритания, FI – Финляндия, AU – Австралия, IT – Италия, BE – Бельгия, LU – Люксембург, IS – Исландия, CA – Канада, IE – Ирландия, GR – Греция, US – США, PT – Португалия, FR – Франция, ES – Испания.

довательно, неадекватно назначенной терапии. Повышению резистентности способствует и чрезмерное использование АБ в сельском хозяйстве.

В последние годы в разных странах мира резко возрос уровень потребления АБ и увеличились масштабы АБР (рис. 1). Так, уровень пенициллинорезистентности *Streptococcus pneumoniae* достигает 50–60%.

Для того чтобы преодолеть АБР, прежде всего, необходимы:

- профилактика инфекций (в идеале не следует допускать развития инфекционного процесса);
- эффективная диагностика и терапия (следует назначать АБ, согласно протоколам лечения и клиническому опыту);
- оптимизация применения АБ (применение адекватных доз, курсов терапии, интервалов назначения);
- назначение антибактериальных препаратов с учетом чувствительности к ним микроорганизмов;
- модификация антибактериальных препаратов с учетом продукции бета-лактамаз (к примеру, >90% стафилококков, *Moraxella catarrhalis*, <90% *Klebsiella pneumoniae*, 40–90% *Escherichia coli* являются продуцентами этих ферментов. Предполагая, что данные бактерии могут быть возбудителями той или иной инфекции, следует помнить, что они могут являться продуцентами бета-лактамаз, и назначать АБ в соответствии с этим).

Структура резистентности, в частности *Streptococcus pneumoniae*, к различным АБ представлена на рис. 2.

Для того чтобы предотвратить резистентность, применяют комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. Последняя защищает АБ от разрушения, тем

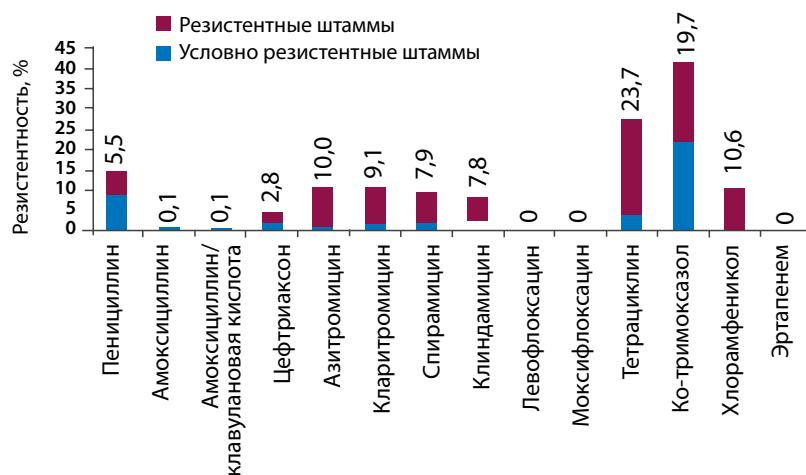


Рисунок 2. Структура резистентности (%) *Streptococcus pneumoniae* (число штаммов – 744, исследование ПеГАС-III) за период 2007–2009 гг.

самым создаются его благоприятные концентрации. Важную роль играет усовершенствование режима дозирования антибактериальных препаратов: дозы АБ должны быть адекватны заболеванию, при котором их назначают. Кроме того, АБ необходимо назначать с учетом фармакокинетики и фармакодинамики – то есть параметров, определяющих длительность действия, кратность введения и т.д. Если эти критерии определены неадекватно, то и ответ на терапию может быть соответствующим.

Арсенал АБ, применяемых в педиатрии, невелик и включает бета-лактамы препараты, макролиды и цефалоспорины. Именно эти группы антибактериальных препаратов применяют чаще всего в различных клинических ситуациях при инфекциях у детей. Препараты других групп являются либо АБ резерва, либо назначаются в менее распространенных случаях.

В педиатрической практике, особенно в лечении детей раннего возраста, очень важно наличие у АБ формы суспензии. Примечательным с точки зрения терапевтической эффективности и безопасности применения является препарат **Оспамокс**, имеющий благоприятные фармакокинетические характери-

стики, оптимальные для детской практики время создания пиковых концентраций в крови, скорость и длительность эффекта и демонстрирующий выраженный антимикробный эффект. Непродолжительное нахождение в кишечнике способствует низкому риску развития при его применении антибиотикоассоциированной диареи – фактор, имеющий в детской практике колоссальное значение. Применение в форме суспензии обеспечивает точность дозирования АБ и дает возможность применять его буквально с первых дней жизни ребенка. Еще один препарат, выпускаемый в форме порошка для оральной суспензии, – **Амоксиклав®** – разрешен к применению с возраста 2 мес., назначается обычно в дозе 45 мг/кг массы тела с интервалом 12 ч. Продолжительность лечения – в зависимости от типа инфекции, ее тяжести и выраженности – составляет в среднем 5–14 дней.

Большинство штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекции у детей, чувствительны к указанным препаратам.

Таким образом, в детской практике необходимо назначение только АБ с доказанной эффективностью и безопасностью, а также ассоциированных с наименьшим уровнем развития АБР. ■

Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом



С.В. Левашева, Э.И. Эткина – д.м.н., профессор, Л.Л. Гурьева – к.м.н., А.Р. Бикташева – к.м.н., С.Э. Якута, Л.Я. Данилова
Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Уфа

Одним из факторов высокого риска развития бронхиальной астмы (БА) у детей является атопический дерматит (АД). В связи с этим актуальными являются исследования, направленные на выявление дополнительных предикторов формирования БА в популяции пациентов с АД. Цель: разработать математическую модель прогнозирования риска развития БА у детей, страдающих АД. Материалы и методы: обследовано 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 – с АД без БА и 177 с АД и БА. Для разработки математической модели использовали метод логистической регрессии. Результаты: на основании полученных данных выбрано уравнение логистической регрессии, включающее 7 предикторов (возраст; внутриутробное инфицирование; пневмония, острый обструктивный бронхит, а также хронический аденоидит в возрасте старше двух лет; аллергические заболевания у отца и родственников матери), статистическая значимость которых находилась в пределах 5% для статистики Вальда.

Ключевые слова: атопический дерматит, бронхиальная астма, дети, логистическая регрессия.

S.V. Levasheva, E.I. Etkina – MD, Professor, L.L. Guryeva – PhD in medicine, A.R. Biktasheva – PhD in medicine, S.E. Yakuta, L.Y. Danilova

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa

Predictive model of asthma formation in children with atopic dermatitis

One of the highest risk factors for bronchial asthma (BA) in children is atopic dermatitis (AD). In this regard, current research is aimed at identifying additional predictors of asthma in the population of patients with AD. **Aim:** to develop a mathematical model for predicting the risk of BA in children with AD. **Material and methods:** 315 children aged 0 to 18 years were examined, of which 138 with AD and no BA and 177 with AD and BA. Logistic regression method was used for the development of the mathematical model. **Results:** based on the obtained data, logistic regression equation with 7 predictors was chosen (age; intrauterine infection; pneumonia, acute obstructive bronchitis and chronic adenoids over the age of two; allergic diseases of the father and mother's relatives) the statistical significance of which was within 5% Wald test.

Keywords: atopic dermatitis, bronchial asthma, children, logistic regression.

В последние годы аллергические заболевания все чаще стали называть «глобальной проблемой человечества» из-за высокой распространенности у детей и взрослых [1]. Среди них особое место занимает бронхиальная астма (БА) [2], одним из факторов высокого риска развития которой у детей считается атопический дерматит (АД) [3]. Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2% [4]. В связи с вышеизложенным актуальным является выявление дополнительных факторов риска формирования БА у детей с АД. В литературе встречаются исследования, касающиеся описания способов прогнозирования БА у детей с АД [5, 6], однако в данных моделях есть факторы риска, выявление которых требует проведения лабораторных исследований, в связи с чем необходимы дополнительные материальные затраты и временной ресурс. Все это стало основанием, а в

дальнейшем и целью создания математической модели, включающей только предикторы анамнеза жизни и болезни без применения дорогостоящих методов исследований.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи исследования проведено ретро- (на основании материала из амбулаторных карт и беседы с родителями/опекунами детей) и проспективное одномоментное обследование 315 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из них 138 детей страдали АД и не имели респираторных проявлений аллергии (основная группа наблюдения; средний возраст 8,9±5,6 лет) и 177 детей с сочетанной аллергической патологией кожи и нижних дыхательных путей (АД и БА) (группа контроля; средний возраст 10,2±3,6). Критериями включения детей в группы исследования являлись: уточненный диагноз на основании анамнеза и клинической картины заболевания, информированное согласие родителей/опекунов детей. Диагноз АД устанавливался на основании диагностических критериев, предложенных J. Hanifin и G. Rajka (1980), а также современной классификации болезней [7]. Выраженность кожных проявлений оценивали по шкале SCORAD-TIS (у детей до 7 лет) и SCORAD (старше 7 лет) [8, 9]. В ис-

следование включались дети с АД различной степени тяжести в фазах обострения, полной и неполной клинической ремиссии. Диагноз бронхиальная астма устанавливался на основании критериев GINA [10] и отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [11].

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков (независимые предикторы) проводился с пошаговыми алгоритмами включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель [12, 13].

Согласно литературным данным, примерно у 50% детей, страдающих АД, в дальнейшем развиваются аллергические респираторные заболевания. БА развивается у 40% детей преимущественно к 3–4 годам жизни, а при наличии отягощенного аллергологического семейного анамнеза – у 50,2%

Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда Хи-квадрат (χ^2), а также показателем стандартизованного коэффициента регрессии, модуль которого определял влияние на зависимую переменную (чем больше модуль, тем сильнее влияние). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (показатель согласия или конкордации; чем ближе к 100%, тем выше качество модели), а также величина коэффициента связи Д-Зоммера, отражающая связь между фактической принадлежностью пациента к той или иной группе и теоретической, полученной по уравнению логистической регрессии (0 – полное несоответствие, 1 – полное соответствие). Таким образом, нами получено более десяти уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор одного, имеющего самые высокие значения приведенных выше показателей. Для включения или исключения предикторов в уравнение регрессии уровень значимости задавался таким образом, чтобы достигнутый уровень статистической значимости для статистики Вальда χ^2 не превышал 5%.

Таблица 1. Регрессионная модель оценки риска развития БА у детей с АД

Предикторы и их обозначения в уравнении логистической регрессии (x_i)	Коэффициент уравнения регрессии (a_i)	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости «р»	Стандартизованный коэффициент регрессии
Возраст (x_1)	3,0688	5,52	0,0188	0,9992
Внутриутробное инфицирование (x_2)	-5,3154	11,06	0,0009	-1,1599
Пневмония в возрасте старше двух лет (x_3)	5,4709	10,54	0,0012	0,8262
Острый обструктивный бронхит в возрасте старше двух лет (x_4)	-8,3648	18,41	0,0001	-2,2649
Хронический аденоидит в возрасте старше двух лет (x_5)	2,2978	4,68	0,0305	0,5457
Другие аллергические заболевания* у отца – (x_6)	-6,3522	9,49	0,0021	-0,7708
Другие аллергические заболевания* у родственников матери – (x_7)	6,5176	11,35	0,0008	0,7112

* Ангионевротический отек, крапивница, аллергический конъюнктивит и/или анафилактический шок.

Так как зависимая переменная имела две градации, то использовался принцип бинарной логистической регрессии с включением одного свободного члена (intercept 1), при этом уравнение логистической регрессии приобретало следующий вид:

$$\beta = a + a_1 \times x_1 + a_2 \times x_2 + \dots + a_i \times x_i \quad (1)$$

где a – свободный член, x_i – значения независимых переменных, a_i – коэффициенты логистической регрессии.

Далее вероятность развития события p рассчитывалась по формуле:

$$p = \exp^{\beta} / (1 + \exp^{\beta}) \quad (2)$$

где p – вероятность развития события в интервале от 0 (нулевая вероятность) до 1 (100%-ная вероятность), \exp – константа, равная 2,72, β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле (1).

Для определения качества полученной модели прогнозирования использовался ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) – анализ, а также показатель AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой. Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладала модель [14].

Результаты

Нами проанализировано 12 уравнений логистической регрессии, рассчитанных по двум группам исследования, и выбрано одно, имеющее процент согласия 96,6% и коэффициент связи Д-Зоммера, равный 0,939 (табл. 1).

Полученная нами совокупность предикторов, определяющая формирование БА у детей с АД, в доступной нам литературе ранее не описана.

Таким образом, для прогнозирования формирования БА у детей с АД наибольший процент правильной переклассификации получен для следующего уравнения логистической регрессии:

$$\beta = (3,0688 \times x_1) + (-5,3154 \times x_2) + (5,4709 \times x_3) + (-8,3648 \times x_4) + (2,2978 \times x_5) + (-6,3522 \times x_6) + (6,5176 \times x_7) \quad (3)$$

где признак «возраст» (x_1) имел три градации (1 = «от 0 до 2 лет», 2 = «от 2 до 13 лет», 3 = «от 13 до 18 лет»). Для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие. Если к моменту создания прогностической модели ребенок не достиг возраста изучаемого предиктора (например, x_4 у ребенка 10 мес.), то градация данного фактора отмечается как «2» – нет признака. Далее, по формуле (2) нами рассчитана вероятность развития события. О вероятности принадлежности к первой группе (есть БА) свидетельствовало значение $p > 0,5$, в противном случае больной АД относился ко второй группе (нет БА).

Площадь под ROC-кривой, отражающей представленное уравнение логистической регрессии, была равна 0,9693, что характеризует хорошее качество проведенной классификации предикторов (рис. 1).

Приведем клинические случаи для практического применения полученного уравнения логистической регрессии.

Клинический случай №1

Больная К., 2 года 10 мес. ($x_1=2$), госпитализирована в отделение раннего возраста клиники БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа, сухой кашель. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико-лабораторных исследований был

выставлен диагноз: внебольничная правосторонняя пневмония ($x_3=1$) тяжелая, острое течение, осложненная бронхообструктивным синдромом ($x_4=1$), дыхательной недостаточностью I степени. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения. Хронический аденоидит ($x_5=1$).

Из анамнеза известно, что ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии, угрозы прерывания, хронической фетоплацентарной недостаточности. Девочка родилась массой 3760 г, длиной тела 55 см. Отмечено «раннее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около двух лет. Введение блюд прикорма с четырех месяцев жизни. В периоде новорожденности наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, кисты сосудистого сплетения, ангиопатии сетчатки. Признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2=2$). В грудном возрасте девочка страдала нарушением микробиотоза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями, острым простым бронхитом. На втором году жизни аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка на первом году жизни

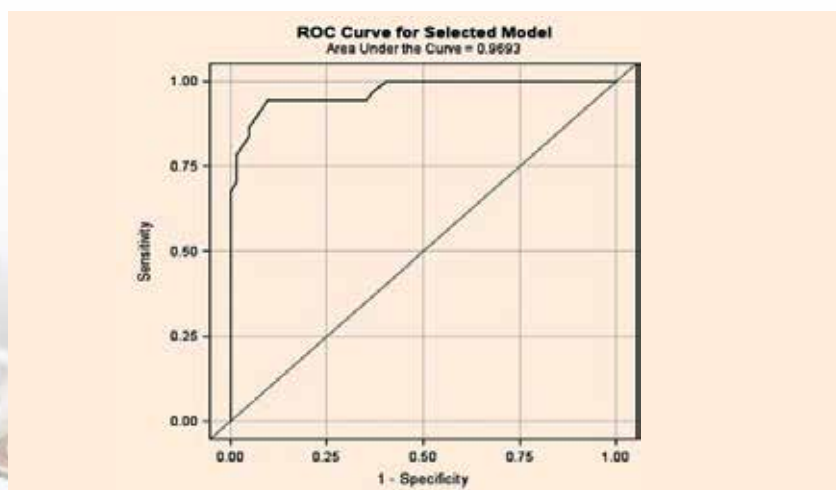


Рисунок 1. ROC-кривая уравнения логистической регрессии

ни страдала атопическим дерматитом. Со стороны отца ($x_6=2$) и его родственников, а также родственников матери ($x_7=2$) аллергопатологии не обнаружено.

Необходимо выяснить, следует ли ожидать у данного ребенка с АД развития БА. Для этого проведем расчеты для больной К. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя % по представленной выше формуле (1). Показатели, учитываемые при расчете, представлены в таблице 1. Подставив значения градаций предикторов для данного больного в формулу (3), получим:

$$\beta = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 1) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = -4,7585,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больной К. по формуле (2):

$$p = \exp^{-4,7585} / (1 + \exp^{-4,7585}),$$

где \exp – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p=0,008$, что значительно меньше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД не будет сформирована БА. Через год больная К. поступила в клинику БГМУ с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести». За прошедшее время эпизодов бронхиальной обструкции у ребенка не наблюдалось.

Клинический случай №2

Больной У., 2 года 6 мес. ($x_1=2$), госпитализирован в отделение раннего возраста клиника БГМУ с жалобами на повышение температуры тела, сниженный аппетит, заложенность носа. В результате сбора анамнеза, осмотра и анализа клинико-лабораторных данных был выставлен

диагноз: острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести. Атопический дерматит, детская форма, средней степени тяжести, стадия обострения, клинически осложненное течение. Хронический аденоидит ($x_5=1$).

Используя бинарный логистический регрессионный анализ, выявлены наиболее значимые факторы, определяющие развитие БА у детей с АД в исследуемой выборке

Из анамнеза: ребенок от II беременности I срочных родов. Беременность протекала на фоне анемии. Мальчик родился массой 3800 г, длиной тела – 52 см. Отмечено «позднее» первое прикладывание к груди матери. Естественное вскармливание продолжительностью около года. Введение блюд прикорма с полугода. В периоде новорожденности признаков внутриутробного инфицирования не выявлено ($x_2=2$). В грудном возрасте мальчик страдал нарушением микробиотоза кишечника, острыми респираторными вирусными инфекциями. В том же году аллергологом был выставлен диагноз «атопический дерматит, младенческая форма, средней степени тяжести». На втором и третьем годах жизни отмечена частая патология респираторной системы, в т.ч. и эпизоды бронхообструктивного синдрома ($x_4=1$), при этом случаев пневмонии не выявлено ($x_3=2$). Семейный анамнез по атопии отягощен – мать ребенка и ее родственники страдают аллергическим ринитом ($x_7=2$). Со стороны отца и его родственников аллергопатологии не обнаружено ($x_6=2$).

Проведем расчеты для больного У. с помощью математической модели, созданной на основе логистической регрессии. Сначала определим значение показателя β по формуле (1). Подставив значения градаций пре-

дикторов для данного больного в формулу (3), получаем:

$$\beta = (3,0688 \times 2) + (-5,3154 \times 2) + (5,4709 \times 2) + (-8,3648 \times 1) + (2,2978 \times 1) + (-6,3522 \times 2) + (6,5176 \times 2) = 0,7124,$$

где признак «возраст» (x_1) имел градацию «2», а для других приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «2» – его отсутствие.

Далее рассчитаем вероятность формирования БА у больного У. по формуле (2):

$$p = \exp^{0,7124} / (1 + \exp^{0,7124}),$$

где \exp – константа, равная 2,72.

По результатам модели значение $p=0,67$, что больше 0,5. Таким образом, можно с вероятностью 96,6% утверждать, что у данного ребенка с АД будет сформирована БА.

При дальнейшем наблюдении за больным отмечались рецидивирующие эпизоды бронхообструктивного синдрома, на основании чего через год ребенку был выставлен диагноз БА.

Заключение

Таким образом, полученная нами математическая модель позволяет выявить у детей с АД совокупность факторов риска, способствующих формированию БА. В предложенную модель вошли предикторы, выявление которых не требует дополнительных материальных затрат, а только сбора анамнеза. В связи с чем уже на первичном приеме пациента с АД врач способен спрогнозировать риск развития БА у конкретного больного (персонифицированный подход) и дать конкретные рекомендации по лечению и профилактике. Для облегчения работы с данной моделью планируется создание компьютерной программы, что значительно сократит время расчета математических данных.

Авторы выражают признательность редактору сайта «Биометрика» (www.biometrica.tomsk.ru), к.т.н. В.П. Леонову, оказавшему неоценимую помощь в статистической обработке материала. ■

Список литературы

1. Williams H., Robertson C., Stewart A. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1999; 103: 125–138.
2. Ревякина В.А., Филатова Т.А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей. *Лечащий врач.* – 2006; 1: 12–17.
3. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 384 с.
4. Warner J.O. The ETAC study's results. The UCB Institute of Allergy. – 2001.
5. Белан Э.Б., Веровский В.Е. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Вестник ВолГМУ.* – 2006; 18: 38–41.
6. Смирнова И.Ю. Роль полиморфизма генов NO-синтаз в формировании атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... канд. мед. Наук. – Томск, 2009. – 20 с.
7. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра: согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М., 2004. – 96 с.
8. Аллергология и иммунология. Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – М.: Союз педиатров России. – 2011. – 256 с.
9. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Ревякина В.А., Горланов И.А. Индекс SCORAD – объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите. *Аллергология.* – 2000; 3: 39–43.
10. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
11. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд. – М., 2012. – 107 с.
12. Леонов В.П. Логистическая регрессия в медицине и биологии. URL: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
14. Бурков С.М., Гостюшкин В.В., Косых Н.Э. и др. Проблемы использования САД-систем при анализе медицинских изображений. Информационные технологии и высокопроизводительные вычисления: матер. междунар. науч. практ. конф. – Хабаровск: изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2011. – С. 30–38.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №07, 2016 г., стр. 132–135.

УДК: 57.083.32–053.2(0758)

Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей



Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
имени Н. П. Огарёва

Н.Г. Герасимова, Н.А. Васькова, Ю.В. Шувалова,
Е.Н. Коваленко, В.А. Горбатов, Т.Б. Ахвердиева
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
г. Саранск

В статье представлены данные исследований о применении полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей. Проведена оценка клинико-инструментальных исследований у 25 детей, получавших стандартную схему терапии бронхиальной астмы, и 25 детей, получавших дополнительно полиоксидоний: выраженность симптомов обострения, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, функциональные показатели дыхания (пиковая скорость выдоха, суточная вариабельность пиковой скорости выдоха) и исследование крови 10 детей с бронхиальной астмой на содержание церулоплазмينا и каталазы. Установлено, что наиболее значимыми триггерными факторами в анализируемых группах детей с бронхиальной астмой явились контакт с аллергенами и острая респираторная инфекция. Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы позволяет более эффективно достичь контроля над клиническими симптомами заболевания и значительно улучшить показатели функции внешнего дыхания по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию. После применения полиоксидония у детей с бронхиальной астмой, часто болеющих респираторными инфекциями, наблюдается достоверное повышение активности антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, полиоксидоний.

N.G. Gerasimova, N.A. Vaskova, U.V. Shuvalova, E.N. Kovalenko,
V.A. Gorbатов, T.B. Ahverdieva

The Ogarev's University of Mordovia, Saransk

The using polioxidoni in complex treatment of the bronchial asthma in children

The article presents the results of the researches about using polioxidoni in complex treatment of the bronchial asthma of children. The estimation of clinic-instrumental studies was organized with twenty-five children who got standard treatment of the bronchial asthma and twenty-five children, who got in addition polioxidoni: symptoms of the intensification, need for β_2 -agonists of the short action, functional factors of the breathing (the peak velocity of the breathing, daily change peak velocity of the breathing) and studying the blood of ten children on contents the ceruloplazmin and catalaza. It is installed that the most significant provoking factors in analysed groups of children with bronchial asthma were a contact with allergens and the sicking respiratory infections. Using the polioxidoni in complex treatment of the bronchial asthma of children allows to reach on clinical symptoms of disease and vastly perfect the factors to functions of the external breathing at shorter periods in contrast with children who got only standard treatment. After using the polioxidoni children with bronchial asthma frequently sicking with respiratory infections exists reliable increasing the activities of the anti-oxidantatal protection.

Keywords: bronchial asthma, treatment, polioxidoni.

В последние десятилетия в мире отмечается рост аллергических болезней, что связано как с изменениями социально-экономических условий жизни и улучшением диагностики, так и с влиянием экологически неблагоприятных факторов окружающей среды [4].

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в генезе которого играют роль многие клетки и клеточные элементы. Именно хроническое воспаление вызывает гиперреакцию дыхательных путей, приводящую к рецидивирующим эпизодам свистящего дыхания, одышки и кашлю. Неотъемлемой частью лечения бронхиальной астмы у детей является фармакотерапия. Основная цель терапии бронхиальной астмы у детей – достижение устойчивой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от степени тяжести [3].

Кроме респираторных аллергенов, в последние годы большое значение уделяется

острым респираторным инфекциям, которые являются значительными триггерными факторами в развитии обострений бронхиальной астмы у детей [5]. По мнению других авторов [1], повторные острые респираторные инфекции способствуют формированию хронической бронхолегочной патологии, аллергической патологии, предрасполагают к развитию заболеваний ЛОР-органов, могут быть причиной задержки психомоторного и физического развития. Эти дети формируют диспансерную группу «часто болеющих детей» (ЧБД). Критерием включения в группу ЧБД является число эпизодов ОРИ в год: для детей от 0 до года – 4 и более; в возрасте 1–3 лет – 6 и более; для детей 4–5 лет – 5 и более; старше 5 лет – 4 и более. По данным многочисленных европейских исследований, почти 5% детей в возрасте от 3 до 6 лет являются часто болеющими. По российским данным, доля ЧБД в популяции колеблется в широком диапазоне – от 15 до 75%, не имея тенденции к снижению.

В связи с этими фактами применение иммуномодуляторов в комплексной терапии бронхиальной астмы у часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей является достаточно актуальной проблемой [2].

Целью работы явился анализ эффективности применения полиоксидония (азоксимера бромид) в комплексной терапии бронхиальной астмы у часто болеющих острыми респираторными заболеваниями детей.

Методы исследования

Проведен анализ историй болезни детей с бронхиальной астмой с оценкой клинико-инструментальных исследований: выраженности симптомов обострения, потребности в β_2 -агонистах короткого действия, функциональных показателей дыхания (пиковой скорости выдоха (ПСВ), суточной вариабельности пиковой скорости выдоха) и лабораторных показателей (содержание каталазы, церулоплазмина в сыворотке крови).

В работе было проанализировано 50 историй болезней детей с бронхиальной астмой, 25 детей в возрасте от 5 до 15 лет, получавших стандартную терапию бронхиальной астмы (ИГКС, небулайзерную терапию с β_2 -агонистами короткого действия) и полиоксидоний в дозе 3–6 мг 1 раз в день в/в, 3–5 инъекций на курс, и 25 детей, получавших только стандартную терапию бронхиальной астмы (контрольная группа). Длительность пребывания детей в стационаре составила 15 дней. Проведено исследование крови 10 больных детей с бронхиальной астмой, получавших полиоксидоний в составе комплексной терапии, на содержание церулоплазмина и каталазы.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравниваемые группы детей, находившихся на стационарном лечении с диагнозом БА, были сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, давности заболевания и выраженности исходных симптомов. В обеих группах преобладали больные со средней

степенью тяжести бронхиальной астмы. Установлено, что наиболее значимыми триггерными факторами в анализируемых группах детей с бронхиальной астмой явились: контакт с аллергенами и острая респираторная инфекция.

При поступлении у больных отмечались следующие клинические симптомы: приступы удушья в дневное и ночное время, затруднение дыхания при физической нагрузке, кашель и использование бронходилататоров короткого действия в связи с данными эпизодами за последние 4 недели (табл. 1).

По результатам АСТ-теста (астма-тест) при поступлении в I группе наблюдались 84% детей с недостаточно эффективно контролируемой бронхиальной астмой и 16% детей с эффективно контролируемой бронхиальной астмой. Во II группе – количество детей с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой составило 80%, с эффективно контролируемой – 20%.

В общем анализе крови в обеих группах у детей отмечался лейкоцитоз с повышением количества лимфоцитов и умеренная эозинофилия, в протеинограмме выявлено повышение белков α^2 -фракции.

В I группе вариабельность ПСВ за сутки до 20% наблюдалась у 4 детей (16%), вариабельность 20–30% отмечалась у 18 больных (72%), вариабельность ПСВ более 30% – у 3 детей (12%). Во II группе вариабельность ПСВ до 20% отмечалась у 5 детей (20%), 20–30% наблюдалась у 17 больных (68%), вариабельность более 30% – у 3-х детей (12%) (табл. 2).

Таблица 1. Клинические симптомы у детей с бронхиальной астмой при поступлении

Жалобы	Приступы удушья		Затруднение дыхания при физической нагрузке	Кашель	
	дневное время	ночное время		сухой	влажный
I группа	25 (100%)	18 (72%)	21 (84%)	15 (60%)	10 (40%)
II группа	25 (100%)	15 (60%)	16 (64%)	16 (64%)	9 (36%)

Таблица 2. Суточная вариабельность ПСВ у детей с БА при поступлении

Группы детей	Суточная вариабельность ПСВ в %		
	до 20%	20–30%	более 30%
I группа	4 (16%)	18 (72%)	3 (12%)
II группа	5 (20%)	17 (68%)	3 (12%)

Проведен анализ клинических симптомов у больных на 15-е сутки от начала терапии в стационаре (табл. 3). В I группе приступы удушья в дневное время сохранились лишь у 1 ребенка, отмечалось отсутствие кашля у всех детей в данной группе, что позволило уменьшить потребность в β_2 -агонистах короткого действия для снятия симптомов бронхообструкции, затруднение дыхания при физической нагрузке сохранилось у 2 детей. Во II группе приступы удушья в дневное время сохранились у 7 больных, в ночное время – у 2 больных, приступы затрудненного дыхания при физической нагрузке наблюдались у 7 детей, сухой кашель сохранился у 5 больных, влажный у 1 ребенка.

Данные объективного осмотра после проведенной терапии на 15-е сутки от начала лечения представлены следующим образом: при аускультации легких у детей I группы жесткое дыхание сохранилось у 3 детей (13%), тогда как во II группе

жесткое дыхание выслушивалось у 7 человек (28%). Показатели общего анализа крови на 15-е сутки от начала лечения в обеих группах у детей приблизились к норме.

Показатели пикфлоуметрии у детей при использовании полиоксидония значительно увеличились и приблизились к возрастной норме, что является достоверным по сравнению с группой детей, получавших стандартную терапию.

Вариабельность ПСВ в процентах за сутки у больных с бронхиальной астмой на 15-е сутки от начала лечения: в I группе вариабельность ПСВ до 20% за сутки наблюдалось у 20 детей (80%), вариабельность 20–30% отмечалась у 5 больных (20%), вариабельности более 30% не было. Во II группе вариабельность ПСВ до 20% отмечалась у 14 детей (56%), на 20–30% наблюдалась у 9 больных (36%), вариабельность более 30% была у 2 детей (8%) (табл. 4.)

Проведено исследование крови 10 больных детей с бронхиальной астмой до и после лечения стан-

дартной терапией с применением полиоксидония на содержание церулоплазмينا и активности каталазы в сыворотке крови (табл. 5).

Анализ полученных данных показал, что у больных детей БА в период обострения содержание церулоплазмينا в сыворотке крови составило $16,13 \pm 0,522$ мг % ($p < 0,05$), что ниже, чем у здоровых в 1,5 раза. Активность каталазы в сыворотке крови до лечения составила $0,658 \pm 0,043$ мккатал/л ($p < 0,05$). Этот показатель в 1,4 раза ниже, чем у здоровых детей.

После проведенного лечения содержание церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови повысилась до $22,46 \pm 0,228$ мг % ($p < 0,05$) и $0,829 \pm 0,024$ мккатал/л ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация церулоплазмينا и активность каталазы приблизились к норме.

Выводы

1. Наиболее значимыми триггерными факторами в анализируемых группах детей с

Таблица 3. Клинические симптомы у детей с БА на 15-е сутки от начала лечения

Жалобы	Приступы удушья		Затруднение дыхания при физической нагрузке	Кашель	
	дневное время	ночное время		сухой	влажный
I группа	1 (4%)*	0	2 (8%)*	2 (8%)	0
II группа	7 (28%)	2 (8%)	7 (28%)	5 (20%)	1 (4%)

* – показатели достоверно отличаются от II группы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Суточная вариабельность ПСВ у детей с БА на 15-е сутки от начала лечения

Группы детей	Суточная вариабельность ПСВ		
	до 20%	20–30%	более 30%
I группа	20 (80%)*	5 (20%)*	0
II группа	14 (56%)	9 (36%)	2 (8%)

* – показатели достоверно отличаются от II группы ($p < 0,05$).

Таблица 5. Содержание церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой

Показатели антиоксидантной системы	Контроль – здоровые дети	До лечения	После лечения
Церулоплазмин, мг %; $M \pm m$	$23,71 \pm 0,263$	$16,13 \pm 0,522^*$	$22,46 \pm 0,228^{**}$
Активность каталазы, мккатал/л; $M \pm m$	$0,909 \pm 0,031$	$0,658 \pm 0,043^*$	$0,829 \pm 0,024^{**}$

* – значения показателей, достоверно отличающиеся от группы контроля;

** – значения показателей, достоверно отличающиеся от предыдущего этапа наблюдений при $p < 0,05$.

бронхиальной астмой явились: контакт с аллергенами и острая респираторная инфекция.

2. Применение полиоксидония в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей позволяет достичь более эффективно критериев контроля над клиническими симптомами заболевания (отсутствие приступов удушья, необходимости применения бронходилататоров короткого действия, затруднения дыхания при физической нагрузке) по сравнению с детьми, получавшими

только стандартную терапию.

3. В группе детей с бронхиальной астмой, получавших полиоксидоний в комплексной терапии, достоверно улучшились показатели пикфлоуметрии (ПСВ, вариабельность ПСВ) по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию.
4. До начала терапии острого периода бронхиальной астмы у детей отмечается уменьшение величины показателей антиоксидантной защиты (содержание церулоплазмина и каталазы в сы-

воротке крови). После применения полиоксидония у детей наблюдается достоверное повышение содержания церулоплазмина и каталазы в сыворотке крови.

Рецензенты:

А.В. Сипров – д.м.н., доцент, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Огарева», г. Саранск.

Д.С. Блинов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Огарева», г. Саранск. ■

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. – 180 с.
2. Балаболкин И.И., Сюракшина М.В., Тюменцева Е.С. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией // Лечащий врач. – 2005. – №7. – С. 40–43.
3. Баранов А.А., Балаболкин И.И. // Детская аллергология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 685 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
5. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: пособие для врачей / под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2006. – 96 с.

10.21518/2079-701X-2017-9-70-75

Клинико–диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста



В.А. Павленко¹, И.М. Мельникова¹ – д.м.н., профессор, Ю.Л. Мизерницкий² – д.м.н., профессор
¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль
² Научно–исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в этом возрасте. Целью исследования явился поиск дополнительных клинико–функциональных критериев прогноза формирования БА у детей раннего возраста. В результате данного исследования выявлено, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) на фоне перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения variability сердечного ритма, имело место более длительное и более тяжелое течение ООБ. Показано, что наличие ППЦНС является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА. В результате катмнестического исследования и ROC–анализа были определены дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, учитывающие функциональное состояние дыхательной и вегетативной нервной системы. Разработанные дополнительные критерии прогноза БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико–anamнестическими данными могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно–профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, компьютерная бронхофонография, variability сердечного ритма.

V.A. Pavlenko¹, I.M. Melnikova¹ – MD, Professor, Y.L. Mizernitsky² – MD, Professor
¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yaroslavl

² Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early childhood

Diagnosis of bronchial asthma (BA) for babies in the first years of life is of particular interest in the practice of paediatric pulmonologist, as there is currently no reliable diagnostics, including functional criteria, to verify the disease at this age. The purpose of the study was to find additional clinical and functional criteria to forecast the formation of BA in early childhood. The study found that children who had undergone acute obstructive bronchitis (AOB) against the background of the perinatal CNS involvement (PCNSI), and consequently having pathoreceptor disorders and variability of the heart rate, had a longer and heavier period of AOB. It has been shown that the presence of PCNSI is an unfavourable factor in the prediction of repeat episodes of AOB and development of BA. As a result of the follow-up study and the ROC analysis, additional criteria for the projection of BA in early childhood were identified, taking into account the functional state of the respiratory and vegetative nervous system. The additional criteria developed for the projection of BA in young children, together with the clinical and disease history data can contribute to early diagnosis of the BA, which has an important clinical significance for the timely delivery of curative and preventive measures.

Keywords: children, bronchial asthma, computer bronchophonography, variability of the heart rhythm.

В структуре заболеваний респираторного тракта в детском возрасте высока распространенность острых обструктивных бронхитов (ООБ). Согласно данным исследований, более 80% всех случаев бронхиальной астмы (БА) имеют истоки в раннем возрасте, проявляясь повторными эпизодами бронхообструктивного синдрома на фоне острых респираторных вирусных инфекций [1–3]. Взаимодействие генетических, экологических и организменных факторов может способствовать развитию БА у детей и определяет степень прогрессирования заболевания, включая персистенцию симптомов, их тяжесть [4–8]. В мире существует целый ряд национальных клинических рекомендаций и программ по диагностике и лечению БА, однако до сих

пор своевременная диагностика нередко существенно запаздывает [9–13]. Это обусловлено однотипностью клинических проявлений нарушения бронхиальной проходимости, что затрудняет раннюю верификацию диагноза.

В связи с этим особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в раннем возрасте [14, 15]. Наряду со спирографией и другими традиционными методами функционального исследования легких, в клинической практике применяются новые методы, базирующиеся на применении компьютерных технологий респираторной акустики [12, 14, 16–19]. В частности, одним из новых способов акустической оценки функционального состояния органов дыхания является компьютерная бронхофонография (КБФГ). При помощи данного метода осуществляется визуальная и количественная характеристика дыхательных шумов в целом и диффе-

ренцированно в различных частотных диапазонах от 0,2 до 12,6 кГц [4, 10, 15, 20–22]. Доказано, что данные КБФГ коррелируют с показателями спирометрии. Метод КБФГ особенно удобен для применения у детей младшей возрастной группы (с первого месяца жизни) [23–25]. Хотя, безусловно, в этом актуальном как с научной, так и с практической точки зрения направлении еще необходимы дальнейшие исследования.

Многообразный патогенез БА, имеющей в основе хроническое аллергическое воспаление бронхов, включает в себя дисбаланс нейрогенных механизмов, в том числе нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы, однако эти данные требуют уточнения [26–30].

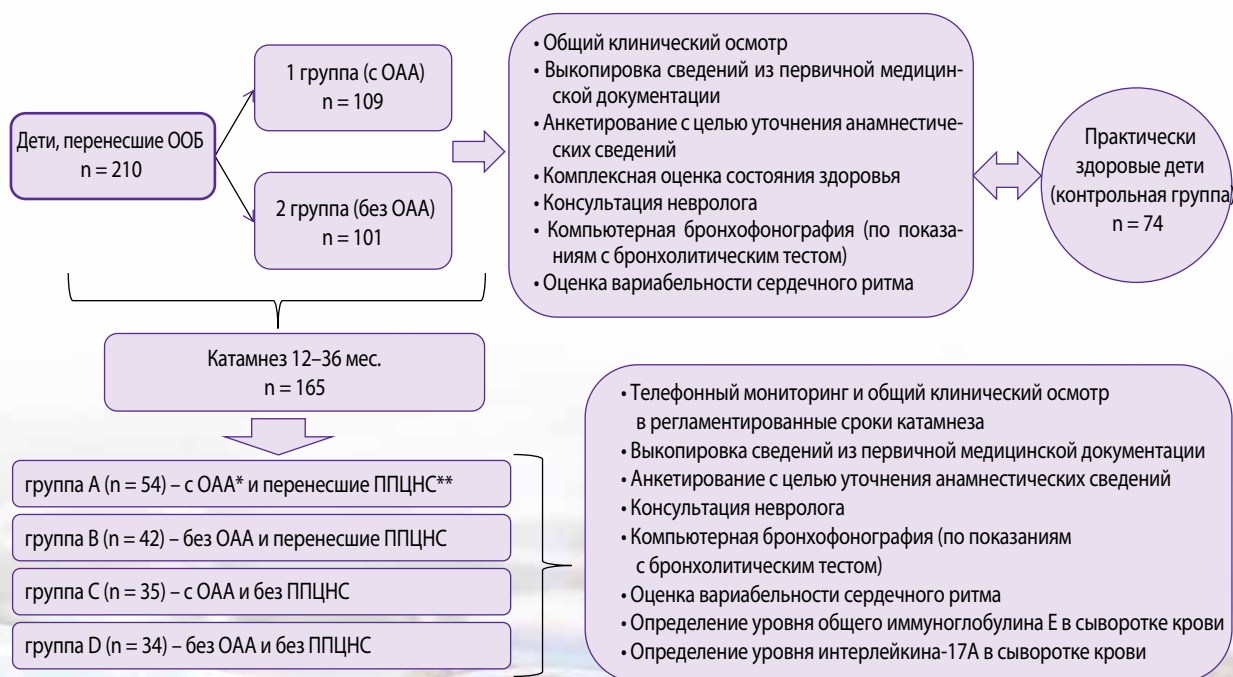
Недостаточная изученность особенностей формирования БА в раннем возрасте, факторов, определяющих индивидуальный прогноз болезни, малочисленность долгосрочных наблюдений за пациентами, предрасположенными к болезни, являются обоснованием дальнейших исследований в этих направлениях.

Цель исследования: выявить и обосновать дополнительные кли-

нико-функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста.

Пациенты и методы

Дизайн исследования – сравнительное в рандомизированных группах, контролируемое, проспективное (с катамнезом до 36 мес.). В исследование включено 210 детей в возрасте 2–36 месяцев, перенесших эпизоды ООБ, которые на 1 этапе были распределены и рандомизированы в 2 группы: 1 (n=109) – с отягощенным аллергоанамнезом в виде положительной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит), собственного положительного аллергоанамнеза у ребенка (наличие в анамнезе атопического дерматита, аллергических реакций в виде острой крапивницы, отека Квинке) и 2 (n=101) – без отягощенного аллергоанамнеза. Дети в обследуемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям ($p > 0,05$). В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка без отягощенного аллергоанамнеза



* ОАА – отягощенный аллергологический анамнез

** ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

Рисунок 1. Дизайн исследования

и без перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

В катамнезе в течение 12–36 месяцев обследовано 165 пациентов. Длительность катамнестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным достоверно диагностировать БА, либо с высокой вероятностью убедиться в ее отсутствии.

На втором этапе исследования для оценки роли ППЦНС в прогнозе формирования БА все пациенты (n=165) в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного ППЦНС гипоксического генеза – церебральной ишемии 1-й степени тяжести, были распределены на 4 группы: группа А (n=54) – с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n=42) – без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n=35) – с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n=34) – без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС. Дети во всех обследуемых группах (А, В, С, D) были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Наряду с общеклиническими методами исследования (сбор анамнеза, осмотр пациентов, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, динамическое наблюдение неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.) проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», МЭИ, Россия) с использованием лицевой маски [25]. Оценивались показатели акустического компонента работы дыхания в полном частотном диапазоне (общего) (АКРДобщ.) и АКРД в низкочастотном (0,2–1,2 кГц) (АКРД1), среднечастотном (1,2–5,0 кГц) (АКРД2), высокочастотном (5,0–12,6 кГц) (АКРД3) диапазонах.

Дополнительно для дифференцированной оценки АКРД в каждом частотном диапазоне в структуре общего АКРД во всех диапазонах (АКРДобщ.) вычисляли коэффициенты: ϕ_1 – отношение АКРД1 в низкочастотном диапазоне (от 0,2 до 1,2 кГц) к общему АКРД во всех диапазонах; ϕ_2 – аналогичное отношение АКРД2 в среднечастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц); ϕ_3 – аналогичное отношение АКРД3 в высокочастотном диапазоне (от 5,0 до 12,6 кГц). Соответственно: $\phi_1 + \phi_2 + \phi_3 = 1,0$ [15]. Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка variability сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре

Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови методом ИФА уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) (ЗАО «Алкор Био», Россия), интерлейкина-17А (IL-17А) (Bender Med Systems, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические методы с вычислением средних значений: среднего арифметического (M) и средней ошибки (m). Для анализа количественных признаков, характеризующихся ненормальным распределением, а также для анализа качественных признаков использовались непара-

метрические методы: вычисление медиан (Me) и интерквартильных интервалов между 25 и 75 процентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни, χ^2 . Анализ взаимосвязи между признаками проводили при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для характеристики вариации использовался доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 99%. Был проведен ROC-анализ с применением логистической регрессии. Чувствительность метода составила 97,4% – специфичность метода – 87,0%.

Результаты

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей с ООБ в раннем возрасте были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Выявлено, что у детей 1 группы чаще, чем во 2 группе, отмечалось неблагоприятное течение перинатального периода развития ($p < 0,05$). В результате обследования отмечено, что в 1 группе детей чаще встречались в анамнезе последствия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести ($p < 0,05$). У детей, перенесших ППЦНС, выявлено более длительное купирование бронхообструктивного синдрома (БОС) ($p < 0,05$). ООБ при наличии ППЦНС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1–2 степени ($p < 0,05$). Повторные ООБ также чаще отмечались у детей, перенесших ППЦНС (соответственно, у 70,2 против 35,6%; $p < 0,05$).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре. Для этих пациентов была характерна высокая частота встречаемости положительного

бронходилатационного теста с сальбутамолом, что свидетельствовало о наличии скрытой (при отсутствии клинических проявлений) бронхиальной обструкции, сохраняющейся в периоде реконвалесценции ООБ. Данные изменения преобладали у детей, имеющих отягощенный аллергоанамнез и ППЦНС.

В результате определения ВСР у пациентов, перенесших ООБ, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и ППЦНС, выявлены неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма, свидетельствующие о склонности к ваготонии.

При сравнительной оценке клинического течения БОС выявлено, что почти у половины детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А) (у 40,7%), эпизоды ООБ имели более тяжелое течение и чаще сопровождалась дыхательной недостаточностью 1–2 степени в отличие от групп В, С и D (соответственно, у 11,1, у 22,2 и у 4,3%; $p_{A-B,A-D,A-C} < 0,05$). Обструкция легче купировалась у пациентов без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС (группа D) (соответственно, быстрее на $5,4 \pm 0,09$; $3,0 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,1$; $1,9 \pm 0,08$ сут.; $p_{A-B,A-D,A-C} < 0,05$).

В катамнезе почти у половины детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), наблюдались повторные эпизоды острой бронхообструкции (соответственно, у 44,4 и у 51,8% пациентов), что существенно чаще, чем в группах С и D (без ППЦНС) (соответственно, у 22,2 и у 20,8%; $p_{A-D,B-D,A-C,B-C} < 0,05$).

БА была диагностирована в катамнезе у 40 пациентов, и только у детей групп А, В и С (соответственно, у 37,0, у 18,5 и у 33,3%). У детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 75%) или персистирующего (у 25%) течения. У всех пациентов без отягощенного аллергоанамнеза, перенесших ППЦНС (группа В), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего течения. У детей с отя-

гощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС (группа С) сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 66%) или персистирующего (у 33%) течения. При этом выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, имели место более частые обострения БА ($p < 0,05$), что согласуется с данными исследований других авторов [31, 32].

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась

Сравнительный анализ функционального состояния респираторного тракта сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, перенесших ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), выявил изменения акустических показателей (по данным КБФГ) в виде высокого уровня АКРДобщ. (соответственно, $9,70 \pm 4,02$; $5,74 \pm 2,29$; $5,11 \pm 1,65$; $3,28 \pm 0,78$ мкДж; $p_{A-B,A-C,B-C,A-D} < 0,05$); АКРД3 (соответственно, $0,26 \pm 0,11$; $0,19 \pm 0,10$; $0,13 \pm 0,03$; $0,10 \pm 0,02$ мкДж; $p_{A-B,A-C,A-D} < 0,05$); коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\varphi 3$) (соответственно, $0,034 \pm 0,004$; $0,032 \pm 0,006$; $0,032 \pm 0,011$; $0,024 \pm 0,005$; $p_{A-D} < 0,05$). Помимо этого, у пациентов, перенесших ППЦНС, были зарегистрированы изменения акустических показателей в виде повышения уровня амплитуды высокочастотных осцилляций ($p_{A-C,A-D} < 0,05$) и более высокая частота встречаемости положительного бронходилатационного теста ($p_{A-C,A-D} < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о наличии скрытой (в отсутствие клинических проявлений) бронхиальной обструкции.

У детей с установленным в катамнезе диагнозом БА уже исходно определялись изменения параметров КБФГ, проявлявшиеся высоким уровнем АКРДобщ., АКРД3, $\varphi 3$, амплитуды высокочастотных

осцилляций ($p < 0,05$), причем величина АКРДобщ. в динамике наблюдения у них нарастала ($p < 0,05$) (табл.).

Следует отметить, что после проведения теста с бронхолитиком у пациентов с БА сохранялось снижение величины коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\varphi 3$) как исходно (у 84,6% детей), так и в катамнезе (у 80%) (соответственно, на $30,8 \pm 4,9$ и $39,4 \pm 6,8\%$; $p > 0,05$), что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и может служить дополнительным критерием диагностики БА.

По результатам исследования ВСР в катамнезе у детей, перенесших ООБ, в группах А, В и С определялась более выраженная ваготония, характеризующаяся повышением уровня SDNN ($p_{A-B,A-D} < 0,05$), RMSSD ($p_{A-B,B-C,C-D,A-D} < 0,05$), pNN50 ($p_{A-D,C-D} < 0,05$); снижением уровня Амо ($p_{A-D,C-D} < 0,05$) по сравнению с группой D (без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС). При этом у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, наблюдалось более значимое повышение показателя HF ($p_{A-C,A-D} < 0,05$). У пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), прослеживались неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма с преобладанием ваготонии, характеризующиеся снижением уровня LF/HF ($p_{A-D,B-D} < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших ООБ, более значимых на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести.

По результатам анализа исходных показателей ВСР у большинства детей с установленным в катамнезе диагнозом БА (у 89,6%) выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса, что отражает потенциально высокую реактивность вегетативных регуляторных механизмов. Причем в динамике наблюдения сохранялись изменения всех параметров

ВСР (у 94,2% детей), что свидетельствует о стабильных нарушениях вегетативного гомеостаза у этих пациентов.

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась (общий IgE составил, соответственно, 50,1 [8,1; 51,9] и 20,6 [8,0; 51,9] МЕ/мл ($p > 0,05$) и IL-17A, соответственно, 6,3 [2,8; 17,1] и 5,2 [1,8; 9,0] пг/мл ($p > 0,05$). Также отмечалась тенденция к повышению IL-17A у детей с ППЦНС (группы А и В) (соответственно, 5,2 [1,6; 10,8] и 10,0 [4,1; 40,0] пг/мл) по сравнению с пациентами без ППЦНС (группы С и D) (соответственно, 4,1 [1,1; 5,2] и 3,3 [1,1; 10,1] пг/мл) ($p > 0,05$).

У пациентов с БА выявлены достоверные положительные корреляции между величиной коэффициента АКРД в низкочастотном диапазоне (ϕ_1) и уровнем IL-17A ($r = 0,60$; $p < 0,05$); между относительным снижением величины ϕ_3 после теста с бронхолитиком и уровнем общего IgE ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции между величиной ϕ_3 и уровнем IL-17A ($r = -0,44$; $p < 0,05$), величиной ϕ_2 и уровнем IL-17A ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, и, соответственно, имеющих паторцепторные нарушения и отклонения ВСР, характерна большая длительность и более тяжелое течение БОС. Наличие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА.

У пациентов с БА, перенесших ППЦНС, уже исходно отмечались изменения акустических параметров в виде повышения АКРДобщ.; АКРД3; коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне (ϕ_3); уровня амплитуды высокочастотных акустических осцилляций; высокой частоты встречаемости положительного теста с бронхолитиком, что могло служить целям дифференциальной диагностики.

При оценке variability сердечного ритма в анамнезе выявлено, что у детей, перенесших ООБ, сохранялся вегетативный дисбаланс в виде значимой ваготонии, проявляющейся повышением уровня SDNN, RMSSD, pNN50, HF и снижением величины LF/HF. Эти изменения были более выражены у детей с БА, что можно использовать для дифференциальной диагностики и оценки прогноза.

Полученные результаты катamnестического наблюдения свиде-

тельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

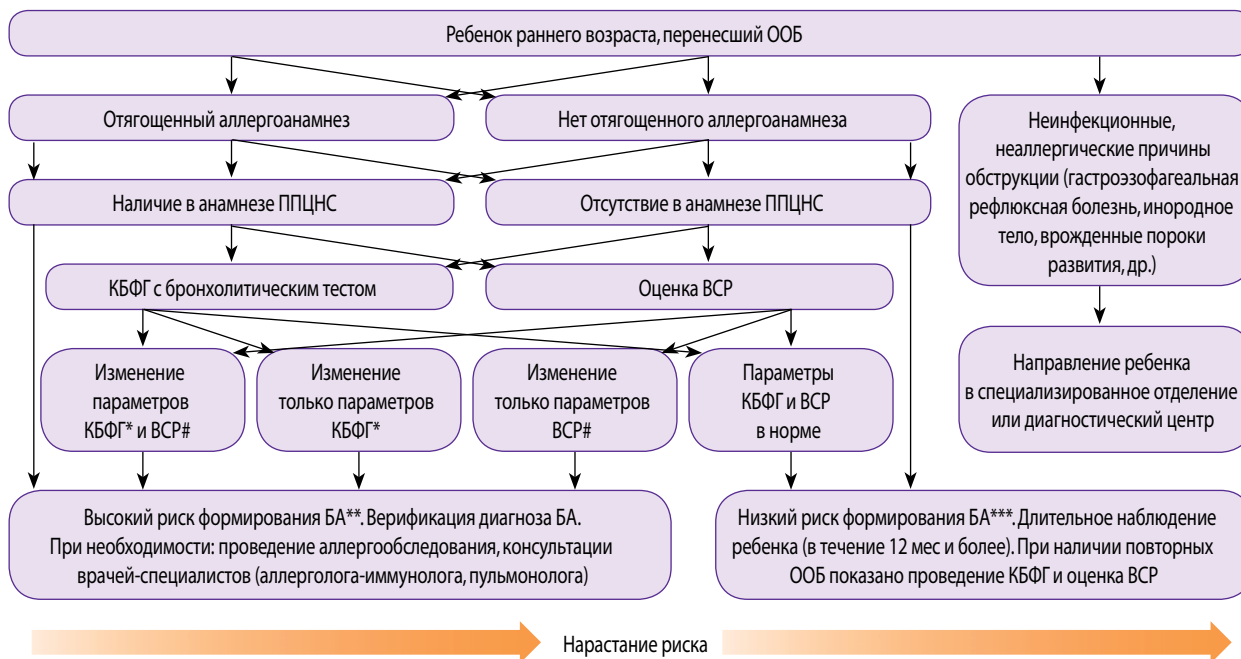
На основании оценки клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы для определения дополнительных, наиболее информативных функциональных параметров прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, был проведен двухэтапный ROC-анализ с определением доверительных интервалов (ДИ) исследованных параметров.

На 1-м этапе данный анализ осуществлен в группе из 74 детей, у 20 из которых в анамнезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: АКРДобщ.; ϕ_3 , SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для АКРДобщ. – [2,10–13,91 мкДж]; ϕ_3 – [0,01–0,05]; SDNN – [42,2–72,6 мс]; RMSSD – [37,1–65,3 мс]; LF/HF – [0,7–1,6]. Нахождение в ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСР указывало на формирование БА. Эффективность данных критериев и ДИ была подтверждена при

Таблица. Параметры КБФГ у детей раннего возраста с установленным в анамнезе диагнозом БА в сравнении с контрольной группой

Показатель	Исходно	В анамнезе	Контрольная группа
АКРДобщ., мкДж	8,59±1,64*,#	12,51±4,82*,#	3,22±0,32#
АКРД1, мкДж	5,44±1,14*,#	9,63±4,04*,#	2,42±0,20#
АКРД2, мкДж	2,15±0,50#	2,62±1,02#	0,54±0,06#
АКРД3, мкДж	0,22±0,06#	0,20±0,15#	0,02±0,002#
Относительный уровень амплитуды высокочастотных осцилляций	0,06±0,01#	0,05±0,01#	0,03±0,004#
ϕ_1	0,66±0,03#	0,61±0,09	0,80±0,01#
ϕ_2	0,30±0,03#	0,37±0,09#	0,18±0,01#
ϕ_3	0,03±0,00#	0,01±0,0	0,009±0,001#

Достоверность различия показателей: $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона) * – между исходными и катamnестическими данными у больных с БА; $p < 0,05$ (по критерию Манна-Уитни) # – между показателями пациентов с БА и практически здоровых детей.



* параметры КБФГ – АКРДобщ. в ДИ 3,98–13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01–0,05, бронхолитический тест «+»
 # параметры ВСП – SDNN в ДИ 43,7–63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4–58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7–2,2
 ** при наличии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза
 *** при отсутствии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза

Рисунок 2. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших ООБ

катамнестическом наблюдении другой, независимой группы детей (n=20), не включенных в этот анализ. У 85±5,9% пациентов этой группы все установленные показатели функционального состояния органов дыхания и вегетативной нервной системы попали в пределы ДИ±99%.

Полученные результаты катамнестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий

Совпадение полученных данных позволило нам на следующем этапе для увеличения статистической мощности и уменьшения ошибки повторно провести ROC-анализ и определение ДИ в объединенной группе пациентов (n=40). Итоговая чувствительность метода составила 97,4% с ДИ 86,2–99,9. Специфичность метода составила 87,0% с ДИ 66,4–97,2. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, а именно: нахождение значений параметров в соответствующих диапазонах ДИ: АКРДобщ. – [3,98–13,20 мкДж]; ф3 – [0,01–0,05]; SDNN – [43,7–63,2 мс]; RMSSD – [39,4–58,2 мс]; LF/HF – [0,7–2,2]. Нахождение в

пределах ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСП свидетельствовало о формировании у ребенка БА.

На основании выявленных особенностей у детей, перенесших ООБ, был разработан и научно обоснован алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста (рис. 2) [33].

Таким образом, разработанные дополнительные функциональные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико-anamnestическими данными могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий. ■

Список литературы

1. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. Практическая медицина. – 2014; 9 (85): 82–89.
2. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Ретроспективный анализ ведения бронхообструктивного синдрома у детей с впервые выявленной бронхиальной астмой. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015; 60 (4): 228–229.
3. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. Allergy. – 2012; 67 (8): 976–997.
4. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. – 2012; 91 (3): 76–82.

5. Castro-Rodriguez J.A., Custovic A., Ducharme F.M. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract.* – 2016; 2 (2): 5.
6. Gupta R.S., Singh A.M., Walkner M., Caruso D., Bryce P.J., Wang X. et al. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc.* – 2016; 37 (6): 140–146.
7. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J. Epidemiol.* – 2012; 27 (1): 5–14.
8. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A., Boulet L.P., Cruz A.A., Drazen J.M. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J.* – 2015; 46 (3): 622–639.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». (4-е изд.). – М.: Оригинал-макет, 2012; 184 с.
10. Геппе Н.А., Колосова Н.П., Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте. *Медицинский совет.* – 2015; 16: 38–41.
11. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. – М.: Атмосфера, 2008; 108 с.
12. Фурман Е.П., Яковлева Е.В., Малинин С.В., Фурман Г., Соколовский В. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей. *Современные технологии в медицине.* – 2014; 6 (1): 83–88.
13. Backer V., Lykkegaard J., Bødtger U., Agertoft L., Korshøj L., Brauner E.V. The Danish National Database for Asthma. *Clin Epidemiol.* – 2016; 25 (8): 601–606.
14. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: Медпрактика, 2012; 176 с.
15. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Павликов А.А. Дифференциально-диагностическое значение бронхофонографии при частых респираторных заболеваниях у детей. *Вопросы практической педиатрии.* – 2008; 3 (3): 11–14.
16. Yu C., Tsai T.H., Huang S.I., Lin C.W. Soft Stethoscope for Detecting Asthma Wheeze in Young Children. *Sensors (Basel).* – 2013; 13 (6): 7399–7413.
17. Miller K.E., Avila P.C., Khan Y.W., Word C.R., Pelz B.J., Papadopoulos N.G. et al. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014; 2 (5): 537–543.
18. Luo G., Nkoy F.L., Stone D.L., Schmick D., Johnson M.D. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2015; 15: 99.
19. Pasterkamp H., Brand P.L., Everard M., Garcia-Marcos L., Melbye H., Priftis K.N. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J.* – 2016; 47 (3): 724–732.
20. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия.* – 2009; 87 (2): 6–11.
21. Селиверстова Н.А., Геппе Н.А., Малышев В.С. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста. *Педиатрия.* – 2009; 87 (2): 51–55.
22. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Сюракшина М.В., Ларькова И.А. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни. *Российский педиатрический журнал.* – 2013; 1: 24–28.
23. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология.* – 2002; 5: 33–39.
24. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* – 2015; 15: 41–7.
25. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Н.А. Геппе, В.С. Малышева. – М.: Медиасфера, 2016; 108 с.
26. Wright R.J. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma. *Chem Immunol Allergy.* – 2012; 98: 32–34.
27. Kumar S., Babbar R., Varshney V.P., Daga M.K., Dalvi V.S. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents. *Indian J. Physiol Pharmacol.* – 2012, 56 (1): 74–79.
28. Lutfi M.F. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med.* – 2015; 12 (15): 119.
29. de Freitas Dantas Gomes E.L., Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J. Clin Cases.* – 2015; 3 (3): 301–309.
30. Garcia-Araújo A.S., Pires Di Lorenzo V.A., Labadessa I.G., Jürgensen S.P., Di Thommazo-Luporini L., Garbim C.L. et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J. Asthma.* – 2015; 52 (3): 246–253.
31. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология.* – 2004; 3: 27–31.
32. Израелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2008; 29 с.
33. Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2015; 60 (4): 82–88.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №9, 2017 г., стр. 71–75.

Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей*



Т.Н. Суровенко¹ – д.м.н., профессор, Е.Ф. Глушкова² – врач аллерголог-иммунолог
¹ ФГОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», г. Владивосток
² ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

В настоящей статье обсуждаются вопросы клинической диагностики и особенности течения бронхиальной астмы у детей, определение степени тяжести и пошаговой терапии, соответственно, тяжести бронхиальной астмы согласно обновленным рекомендациям (GINA-2018). Особое внимание уделено возможности улучшения контроля астмы с помощью M-холинолитического препарата длительного действия тиотропия, представленного в виде ингаляционной формы Респимат® и зарегистрированного в РФ для лечения БА у детей среднетяжелого и тяжелого течения с 6 лет. Применение тиотропия Респимат® при недостаточном контроле БА у детей позволяет улучшить функцию дыхания и добиться контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тяжесть астмы, тиотропий.

T.N. Surovenko¹, E.F. Glushkova²

¹ Pacific state medical university, Vladivostok

² NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

New possibilities for asthma therapy in children

This article discusses issues of clinical diagnosis and course of bronchial asthma in children. We discuss assessment of asthma severity and, accordingly, the extent of the step-by-step therapy according to updated recommendations (GINA-2018). Particular attention is paid to the possibility of improving the control of asthma with the help of the M-cholinolytic drug of long-acting tiotropium bromide, presented as a special inhalation form of tiotropium Respimat and registered in the Russian Federation for treatment of asthma in children of moderate and severe course from 6 years of age. Application tiotropium Respimat in children with insufficient control of asthma allows to improve lung function and asthma control.

Keywords: bronchial asthma, children, severity of asthma, tiotropium bromide.

Особенности бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность в детской популяции как в России, так и в других странах мира. БА является потенциально опасным заболеванием, которое снижает качество жизни пациентов, концентрацию внимания и обучаемость, толерантность к нагрузке и влияет на психоэмоциональный статус ребенка. Доказано, что отсутствие должного контроля БА у детей приводит к неблагоприятному течению заболевания во взрослом возрасте [1].

В настоящее время около 300 млн. пациентов во всем мире страдают БА [2, 3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА в России среди взрослого населения составляет 6,9% [4], а среди детей и подростков – около 10% [5].

БА гетерогенна как по патогенезу, так и по клиническому течению. У детей, в отличие от взрослых, преобладает патогенетический вариант, связанный с формированием иммунологических реакций по Th2-типу, – аллергическая астма. Обострения БА у детей часто связаны не только с воздействием аллергена, но и с вирусной инфекцией (вирус-индуцированная астма), а также с физической нагрузкой

(астма, связанная с физической нагрузкой). При БА у детей чаще, чем у взрослых, встречаются другие аллергические заболевания: аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия. В последние десятилетия все чаще у детей БА протекает на фоне ожирения и гастроэзофагеального рефлюкса. Сопутствующая патология может отягощать течение БА и требовать коррекции лечения.

Для пациентов с БА, находящихся в состоянии полного контроля над симптомами заболевания, остается актуальной проблема сохраняющейся гиперреактивности бронхов. Это обуславливает склонность бронхов к спазму, отеку, гиперсекреции слизи и дискри-

* Данное показание зарегистрировано на территории Российской Федерации

нии. В основном это обусловлено действием биологически активных веществ (гистамина, ацетилхолина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, эозинофильного хемотаксического фактора, фактора активации тромбоцитов и др.), которые высвобождаются при межклеточных взаимодействиях в процессе аллергического и неаллергического воспаления [6].

Классификация БА у детей

Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую БА. Оценить течение БА можно ретроспективно исходя из объема терапии, обеспечивающей контроль над симптомами и отсутствие обострений. Возможна также оценка тяжести БА до начала терапии, исходя из количества и тяжести симптомов БА. Под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться [6, 7].

Легкая БА диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1–2-й ступени. Среднетяжелая БА контролируется препаратами 3-й ступени. Тяжелая БА может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов

требуется терапия 4–5-й ступеней либо у кого БА носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания

В зависимости от периода болезни выделяют: *обострение* – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке либо комбинацию перечисленных симптомов. Абсолютное отсутствие симптомов болезни на фоне полной отмены терапии является *ремиссией*. Контроль БА является наиболее предпочтительным динамическим критерием, характеризующим состояние пациента с БА. Уровень контроля – степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента или купированных при применении терапии.

Достижение контроля – основная цель лечения БА. В клинической практике его составляют следующие компоненты: степень контроля над имеющимися симптомами и оценка рисков прогрессирования заболевания [6, 26].

Лечение БА у детей

Лечение БА строится на основе Национальных клинических рекомендаций, которые периодически пересматриваются Комитетом экспертов. Последний пересмотр Национальных рекомендаций по лечению БА у детей опубликован в 2017 г. [6, 7].

С 1993 г. международный комитет экспертов «Global Initiative for Asthma» (GINA), созданный под началом Всемирной организации здравоохранения и Института сердца, легких и крови США для изучения проблемы БА, ежегодно публикует доклад о современных возможностях терапии и профилактики БА.

Последние изменения в руководство GINA внесены в 2018 г., и наш обзор посвящен анализу этих изменений.

Лечение БА у детей в возрасте до 5 лет

Ступенчатая терапия составляет основу фармакотерапии БА (рис. 1) [2]. В руководстве GINA-2018 появились изменения на 1-й ступени терапии для детей младше 5 лет. Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у



Рисунок 1. GINA-2018: ступенчатый подход к контролю симптомов астмы и снижению риска у детей младше 5 лет

детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний. Если же количество таких обострений более 3 в год и между обострениями БА также наблюдаются симптомы более часто – примерно каждые 6–8 недель, то рекомендуется терапия 2-й ступени: предпочтителен ежедневный прием низких доз ИГКС. В качестве дополнительных возможностей терапии рассматривается использование антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и интермиттирующих курсов ИГКС.

На 3-й ступени терапии БА для детей младше 5 лет рекомендовано использование так называемых удвоенных «низких доз» ИГКС как вариант первого выбора и, как альтернативный вариант, применение низких доз ИГКС в сочетании с АЛП. Если такая терапия не позволяет контролировать заболевание, то в первую очередь нужно подумать о том, верно ли выставлен диагноз БА, правильно ли пациент выполняет ингаляции, исключить воздействие причинно-значимых аллергенов и проверить приверженность лечению.

Экспертами рекомендовано рассмотреть возможность в дополнение к симптоматическим средствам начать базисную терапию низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с симптомами интермиттирующей БА на фоне вирусных респираторных заболеваний

На 4-й ступени терапии ребенка необходимо проконсультировать у специалиста по детской астме, так как потребуются более интенсивная базисная терапия – высокие дозы ИГКС в сочетании с АЛП и, возможно, короткие курсы системных ГКС.

Лечение БА у детей старше 5 лет

Терапия БА у детей старше 5 лет тоже претерпела некоторые изменения в GINA-2018, и касаются они главным образом лечения БА средней степени тяжести и тяжелой БА.

На 1-й ступени при интермиттирующей БА в качестве альтернативы только симптоматической терапии возможно регулярное использование низких доз ИГКС для предотвращения тяжелых обострений [2, 8]. На 2-й ступени как предпочтительный вариант предлагается использование низких доз ИГКС, как альтернативный – применение АЛП и низких доз теофиллина.

Со ступени 3 у детей, как и у взрослых пациентов, для достижения контроля возможно применение комбинированных препаратов ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). Комбинации ИГКС/ДДБА снижают риск тяжелых обострений и улучшают течение заболевания. Было показано как у взрослых, так и у детей, что функция легких у пациентов, принимающих комбинации ИГКС/ДДБА, достоверно лучше, чем при монотерапии теми же дозами ИГКС [9]. Это позволяет выдвигать комбинации ИГКС/ДДБА как приоритетную терапию на 3-й ступени лечения БА, но только у детей старше 12 лет. Для детей 6–11 лет предпочтительным выбором являются средние дозы ИГКС. В качестве дополнительных вариантов экспертами рекомендуется использование средних/высоких доз ИГКС или сочетания низких доз ИГКС с АЛП или теофиллинами.

При лечении тяжелой БА у детей старше 6 лет на 4-й ступени терапии рекомендуются средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА (с осторожностью у детей до 12 лет) как предпочтительный вариант, в качестве дополнительной терапии для детей старше 12 лет предлагается тиотропий Респимат®. Следует отметить, что в РФ и США тиотропий Респимат® одобрен для лечения БА у детей с 6-летнего возраста. Кроме этого, возможен выбор АЛП или теофиллина в дополнение к высоким дозам ИГКС.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов, зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им по-

казана консультация специалиста по детской астме для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии. Для детей старше 12 лет на ступени 5 возможно применение моноклональных антител при подтверждении соответствующего фенотипа – аллергической или эозинофильной БА. Более универсальной стратегией контроля БА у детей старше 12 лет на этой ступени является добавление к терапии высокими дозами ИГКС (в т.ч. в сочетании с ДДБА) тиотропия Респимат®.

Роль холинергической иннервации в регуляции функции бронхов

Холинергический тонус является контролирующим фактором нормальной физиологии легких. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации и гиперсекреции слизистых желез бронхов. Парасимпатические влияния на мышцы бронхов и бронхиальные железы реализуются через ряд мускариновых рецепторов (рис. 2). В бронхах человека выделено три подтипа мускариновых рецепторов, которые выполняют различные функции:

- M_1 -рецепторы располагаются в парасимпатическом ганглии; они способствуют передаче импульса в ганглии и усиливают холинергические эффекты в бронхах. Блокада M_1 -рецепторов приводит к бронходилатации и уменьшает рефлекторную бронхоконстрикцию.
- Пресинаптические M_2 -рецепторы на постганглионарных холинергических нервных волокнах по принципу отрицательной обратной связи тормозят высвобождение ацетилхолина. Блокада M_2 -рецепторов приводит к усилению высвобождения ацетилхолина и бронхоконстрикции.
- M_3 -рецепторы расположены постганглионарно в гладкой мускулатуре бронхов и сли-

зистых железах. Они опосредуют бронхоконстрикторные и секреторные влияния ацетилхолина на бронхи человека. Блокада M_3 -рецепторов приводит к расширению бронхов.

Таким образом, M_1 - и M_3 -рецепторы служат для передачи сигнала, а M_2 -рецепторы по механизму отрицательной обратной связи ограничивают парасимпатические влияния [10, 11]. M_3 -рецепторы бронхиальных гладкомышечных клеток играют особую роль в патофизиологии БА, индуцируя бронхоконстрикцию и секрецию слизи [12, 13].

Некоторые медиаторы эозинофилов, интерфероны, ирританты, в т.ч. табачный дым, вызывают повреждение и утрату M_2 -рецепторов [14]. Тонус парасимпатической нервной системы еще более усиливается при вирусной инфекции, так как вирусы способны блокировать M_2 -холинорецепторы, что в результате приводит к гиперреактивности и бронхоспазму. Дети с БА чаще, чем их здоровые сверстники, болеют вирусными заболеваниями дыхательных путей, поэтому такой механизм повреждения холинергической иннервации характерен для детей.

Таким образом, одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинергических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии M_1 - и M_3 -рецепторов или снижение экспрессии M_2 -рецепторов) (рис. 2) [15].

Влияние тиотропия на холинергические механизмы бронхиальной обструкции у детей

Антихолинергические препараты способны расширять бронхи как путем снижения собственного холинергического тонуса ветвей блуждающего нерва в дыхательных путях, так и путем блокады бронхоконстрикции, вызванной вдыханием раздражающих веществ или

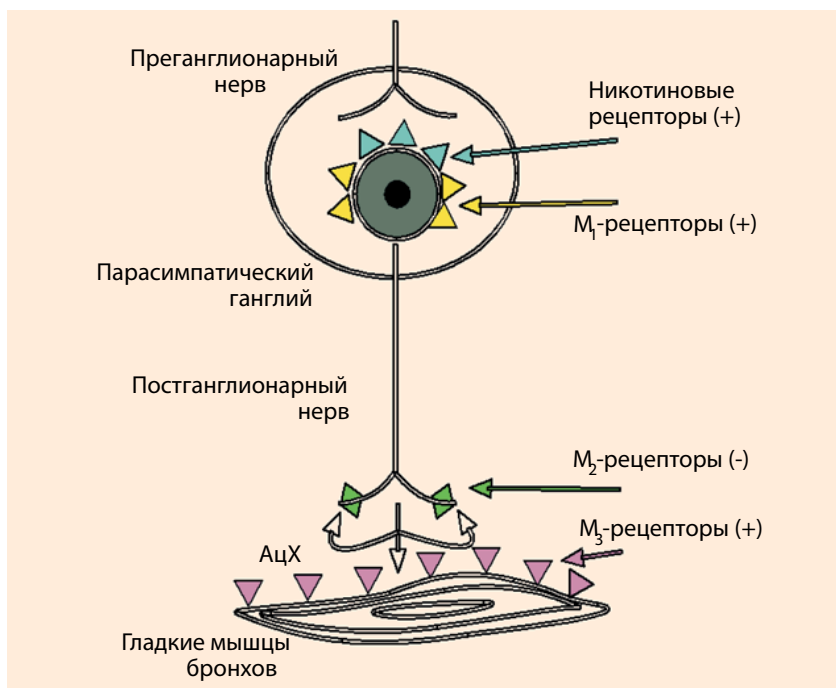


Рисунок 2. Подтипы мускариновых рецепторов бронхов. Адапт. из Barnes P.J. Eur. Resp. Rev., 1996

воздействием респираторных вирусов.

Например, в эксперименте было показано, что тиотропий диссоциирует с M_1 - и M_3 -рецепторами в 100 раз медленнее, чем ипратропий, и, напротив, очень быстро с M_2 -рецепторами. Это определяет уникальную кинетическую селективность тиотропия в отношении M_3 - и M_1 -рецепторов и минимальное взаимодействие с M_2 -рецепторами. Медленная же диссоциация тиотропия с M_3 -рецепторами гладкомышечных клеток дыхательных путей объясняет продолжительность действия препарата, дающую возможность его однократного применения в сутки. Было установлено также, что холиноблокирующее действие тиотропия примерно в 10 раз превосходит таковое у ипратропия, который с успехом много лет применяется в детской практике (в т.ч. в составе комбинированных препаратов).

Тиотропий – это ингаляционный антихолинергический препарат длительного действия, селективный и обратимый антагонист мускариновых рецепторов. В клинических исследованиях доказано, что тиотропий в течение 24 часов

сохраняет бронхопротективный эффект против холинергических стимулов и обеспечивает эффективную бронходилатацию [16].

При изучении механизма действия тиотропия *in vivo* в модели БА у мышей было показано значимое снижение воспаления в дыхательных путях и продукции провоспалительных цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [17]. Сходный эффект был показан на модели БА у морских свинок в исследовании, в котором изучали влияние тиотропия на воспаление и ремоделирование бронхов, индуцированные провокацией аллергеном [18]. Показано, что селективная блокада тиотропием мускариновых рецепторов перед провокацией аллергеном предотвращает последующую гиперреактивность дыхательных путей, опосредованную блуждающим нервом. Тиотропий уменьшал ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц.

Пациенты с тяжелой БА составляют относительно небольшую, но сложную для терапии когорту пациентов,

зачастую рефрактерных к традиционной терапии. Им показана консультация специалиста по детской астме, для уточнения диагноза и подбора фенотип-ориентированной терапии

Таким образом, механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на M_3 -холинорецепторы, но может включать и влияние на аллергическое воспаление.

Положительно заряженный N-четырёхзамещенный аммоний в структуре тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность.

Для доставки тиотропия в дыхательные пути разработан жидкостный ингалятор Респимат®. Тиотропий Респимат® не требует от пациента строгой синхронизации вдоха с активацией устройства или выполнения особого дыхательного маневра, что позволяет использовать тиотропий Респимат® у детей с 6-летнего возраста, при этом он способен обеспечить высокую легочную депозицию (более 50%) [19]. Это происходит за счет снижения скорости аэрозоля на выходе из ингалятора до 0,8 м/с. и увеличения времени выделения аэрозоля до 1,5 с. [20]. Эти особенности жидкостного ингалятора Респимат® позволяют снизить потери препарата в глотке и ротовой полости, достичь оптимального для доставки в нижние дыхательные пути размера частиц аэрозоля и значимо увеличить количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. Респимат® на сегодняшний день признается экспертами одним из оптимальных средств доставки препаратов в дыхательные пути, в т.ч. для детей и подростков [21–24].

Результаты клинических исследований тиотропия при БА у детей и подростков

В последние годы опубликованы результаты крупномасштабных клинических исследований тиотропия у детей и подростков с недостижимым, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, контролем БА [25–28]. В этих исследованиях доказано, что назначение тиотропия позволяет улучшить функцию легких и контроль заболевания.

Исследование эффективности тиотропия у 398 подростков 12–17 лет с БА средней степени тяжести, получающих в качестве базисной терапии как минимум ИГКС, показало, что добавление тиотропия (2,5 и 5 мкг/сут.) в течение 48 недель приводит к достоверному улучшению функции легких, при этом наибольший эффект достигался при использовании дозы 5 мкг/сут. По показателям безопасности и переносимости тиотропий был сопоставим с плацебо [25]. Эти данные согласуются с результатами исследований на взрослых и свидетельствуют в пользу назначения тиотропия Респимат® для лечения подростков со среднетяжелой симптоматической БА.

Одним из важных механизмов формирования бронхоконстрикции у больных БА является повышенное высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервных окончаний и нарушение экспрессии мускариновых рецепторов (повышение экспрессии $M1$ - и $M3$ -рецепторов или снижение экспрессии $M2$ -рецепторов)

Дополнительные свидетельства в пользу назначения тиотропия Респимат® пациентам с неконтролируемой БА получены в исследовании у 392 подростков в возрасте 12–17 лет с тяжелой БА [26]. Исходно пациенты получали комбинации ИГКС (высокие/средние дозы) с одним или двумя контролирующими препаратами (ДДБА, АЛП и др.). Авторы сделали вывод,

что тиотропий Респимат®, назначаемый в режиме «2 дозы по 2,5 мкг 1 раз в день» в дополнение к базисной терапии, включающей ИГКС, можно рассматривать в качестве альтернативы для увеличения объема терапии у подростков с тяжелой симптоматической астмой, при этом безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо.

Эффективность и безопасность тиотропия изучена также у детей в возрасте 6–11 лет с БА средней (403 пациента – 48 недель терапии) и тяжелой степени тяжести (401 пациент – 12 недель терапии) [27, 28]. В этих исследованиях также были получены убедительные свидетельства об эффективности тиотропия Респимат® при добавлении к ИГКС-содержащей базисной терапии для улучшения контроля среднетяжелой и тяжелой БА у детей при хорошей переносимости такой терапии.

Применение тиотропия у детей с БА

Результаты данных исследований позволили экспертам GINA включить тиотропий в программу лечения у детей и подростков с историей обострений БА на 4-й и 5-й ступенях терапии [2]. Добавление тиотропия Респимат® может служить альтернативой увеличению дозы ИГКС, а у пациентов с непереносимостью β_2 -агонистов – ДДБА на 4-й ступени. Тиотропий Респимат® является более универсальным и доступным вариантом терапии по сравнению с использованием моноклональных анти-IgE или анти-интерлейкин-5 антител на 5-й ступени терапии.

Тиотропий в виде раствора для ингаляций (жидкостный ингалятор тиотропий Респимат®) был одобрен в ряде европейских стран и в США к применению у детей с неконтролируемой БА в дополнение к терапии ИГКС или ИГКС/ДДБА, сначала с возраста 12 лет, а с 2017 г. – с 6 лет (<http://www.fda.gov/>).

В РФ применение тиотропия Респимат® рекомендовано в качестве

дополнительной поддерживающей терапии у больных БА старше 6 лет, у которых сохраняются симптомы заболевания на фоне приема по крайней мере ИГКС, для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений [29].

В преддверии пересмотра Национальных клинических рекомендаций Совет экспертов Педиатрического респираторного общества под председательством профессора Н.А. Геппе выработал резолюцию, описывающую применение тиотропия (Респимат®) в детской практике [24].

В заключении Совета экспертов указывается:

Рекомендуется добавить тиотропий Респимат® в дозе 5 мкг/сут. к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или

комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Оценку эффективности тиотропия Респимат® следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии.

Добавление тиотропия Респимат® к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.).

Тиотропий Респимат® сопоставим с P2-агонистами длительного действия по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами: воздействие табачного дыма, обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постназальный бронхоспазм, признаки

вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы.

Рекомендуемый режим применения тиотропия (Респимат®) у детей старше 6 лет и подростков следующий: две ингаляционные дозы по 2,5 мкг из ингалятора Респимат® один раз в день в одно и то же время [2].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время арсенал терапевтических средств для терапии тяжелой и среднетяжелой БА у детей старше 6 лет расширился за счет возможности применения антихолинергического препарата тиотропия Респимат®. Это существенно расширяет наши возможности для контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни детей и снижения риска тяжелых и жизнеугрожающих обострений БА.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Pijnenburg M., Karin C. Lodrup Carlsen. Bronchial asthma. ERS Handbook: Paediatric Respiratory Medicine. – 2013; 316–27.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com. Ссылка активна на 06.09.2017.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. / The federal guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. – 2016. www.pulmonology.ru.
4. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federations. International Journal of COPD. – 2014; 9: 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. / National program «Bronchial asthma in children. The strategy for the prevention and treatment». 5th ed., revised and enlarged. – М.: Original-maket, 2017. – 160 p.
6. Курбачева О.М., Галицкая М.А. Место антилейкотриеновых препаратов в противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Российский аллергологический журнал. – 2017; (4–5): 71–78. / Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A. The role of anti-leukotriene drugs in anti-inflammatory therapy of bronchial asthma. Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal. – 2017; (4–5): 71–78.
7. Клинические рекомендации МЗ РФ «Бронхиальная астма у детей» (пересмотр 2017 г.) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf ссылка активна на 26 апреля 2018. / The Russian Federation Ministry of Health clinical guidelines «Bronchial Asthma in Children» (2017 revision) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf the link is active on April 26, 2018.
8. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W., Tan W.C., Chen Y.Z., Ohlsson S.V. et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet. – 2003 Mar 29; 361 (9363): 1071–6.
9. Stempel D.A., Raphiou I.H., Kral K.M., Yeakey A.M., Emmett A.H., Prazma C.M. et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N. Engl J. Med. – 2016 May 12; 374 (19): 1822–30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. Epub 2016 Mar 6.
10. Haddad el-B., Rousell J. Regulation of the expression and function of the M₂ muscarinic receptor. Trends Pharmacol Sci. – 1998; 19 (8): 322–327.
11. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. Monaldi Arch Chest Dis. – 2000; 55 (5): 411–414.
12. Disse B., Reichl R., Speck G., Traunecker W., Ludwig Rominger K.L., Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. Life Sci. – 1993; 52 (5–6): 537–544.

13. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2000; 55 (5): 411–414.
14. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *References Pharmacol Ther.* – 2003; 98 (1): 59–69.
15. Ayala L.E., Ahmed T. Is there loss of protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest.* – 1989; 96 (6): 1285–1291.
16. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs.* – 2001; 10 (4): 733–40.
17. Ohta S., Oda N., Yokoe T., Tanaka A., Yamamoto Y., Watanabe Y. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy.* – 2010; 40 (8): 1266–1275.
18. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J. Pharmacol.* – 2012; 165 (5): 1501–1514.
19. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* – 2005; 18 (3): 264–72.
20. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J.* – 1998; 12 (6): 1346–53.
21. Княжеская Н.П. Место пролонгированных холинолитиков при бронхиальной астме Справочник поликлинического врача. – 2010; 11: 32–36. / Knyazheskaya N.P. The role of prolonged cholinolytics in bronchial asthma. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* – 2010; 11: 32–36.
22. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля с помощью тиотропия бромид. Эффективная фармакотерапия. – 2014; 29: 4–13. / Nenasheva N.M. New opportunities to achieve control using tiotropium bromide. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* – 2014; 29: 4–13.
23. Ненашева Н.М. Лечение «трудной» бронхиальной астмы: новые возможности с тиотропием. Астма и аллергия. – 2015; 2: 27–31. / Nenasheva N.M. Treatment of «difficult» bronchial asthma: new opportunities with tiotropium. *Astma i Allergiya.* – 2015; 2: 27–31.
24. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. Вопросы практической педиатрии. – 2017; 12 (4): 77–84. / Geppe N.A., Kolosova N.G., Arkhipov V.V., et al. The use of tiotropium as add-on treatment to the background therapy of bronchial asthma in children. Opinion of the Council of Experts of the Pediatric Respiratory Society. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii.* – 2017; 12 (4): 77–84.
25. Hamelmann E. et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2016; 138 (2): 441–450.
26. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unseld A., et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J.* – 2017 Jan 11; 49 (1).
27. Szefer S.J., Murphy K., Harper T. 3rd, Boner A., Laki I., Engel M., et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2017 Feb 9. pii: S0091-6749(17)30218-X. doi: 10.1016/j. jaci.2017.01.014.
28. Vogelberg C., Laki I., Schmidt O., E. Hamelmann. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *European Respiratory Journal.* – 2016; 48: PA4399. (CanoTinA-астма®, NCT01634139).
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива® Респимат® Регистрационный номер: ЛП-000890. / Patient Information Leaflet for Spiriva® Respimat® Registration number: LP-000890.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №17, 2018 г., стр. 192–198.

PC-KZ-100038

Атопический дерматит у детей. Как повысить эффективность терапии?



Т.Ю. Щегельская – к.х.н., руководитель направления аптечной косметики,
О.Я. Цейтлин – д.м.н., руководитель проекта АТОПИК
Научно-Технический Комплекс ОАО «Аванта», г. Краснодар

Как известно, дисфункция эпидермального барьера является ведущим механизмом патогенеза атопического дерматита (АтД). Сухость кожи, наблюдаемая даже в период ремиссии, изменение градиента рН в роговом слое, а также нарушение структуры его липидного матрикса способствуют проникновению триггеров, запускающих цикл развития АтД – цикл «зуд-расчесывание». Это провоцирует начало обострения и ухудшение состояния кожи и самочувствия маленьких пациентов.

Для восстановления защитной функции кожи широко используются специализированные косметические средства. Схема их применения, алгоритм базового ухода за кожей, занимает важное место в методических рекомендациях для врачей многих стран мира.

Целью данной работы является рассмотрение значимости алгоритма базового ухода за кожей детей при АтД как одного из основных методов повышения эффективности лечения пациентов. Также в статье обсуждаются особенности применения специализированных косметических средств для коррекции структуры и функции эпидермального барьера.

Ключевые слова: атопический дерматит, дисфункция эпидермального барьера, алгоритм базового ухода за кожей, эмоллиенты.

T.Yu. Shchegelskaya – PhD, Head of pharmaceutical products department, O.Ya. Tseytlin – MD, Dr., Head of ATOPIC project

Atopic Dermatitis in Infants. How to Improve the Efficiency of Therapy?

R&D Department of OAO Avanta, Krasnodar

The epidermal barrier dysfunction is known to be the driving cause of Atopic Dermatitis (AD). Skin xerosis, even in remission, pH-gradient changes in Stratum Corneum (SC) as well as the defect of its lipid matrix structure lead to penetration of AD triggers into skin, giving the start to the «Itch-Scratch» cycle. The flare-up significantly decreases skin status, hence the quality of patients' life.

Specialized skin care using cosmetics are widely recommended to improve skin barrier function. The basic skin care is acknowledged by all major Guidelines for treatment of AD as an important part of therapy.

The purpose of the proposed study is to review the basic skin care routine for infants with AD as an important part of the therapy. In addition, the pattern of usage of the specialized cosmetics for epidermal barrier correction is discussed.

Keywords: atopic dermatitis, epidermal barrier dysfunction, atopic skin care, emollients.

Введение

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом [1]. АтД поражает до 20% детей и 1–3% взрослых в большинстве стран мира, причем в 50% случаев первые симптомы АтД появляются в возрасте до первых 6 месяцев жизни, и в 90% – до 1 года [2].

Патогенез АтД окончательно не установлен, но согласно многочисленным исследованиям ведущим механизмом является нарушение

эпидермального барьера [3]. Генетически обусловленное нарушение синтеза структурного белка кожи филаггрина, изменение градиента рН в роговом слое приводят к формированию неправильной структуры верхнего слоя кожи и изменению процессов, протекающих в нем. Как показывают последние научные данные, эти изменения происходят даже в период ремиссии, усиливаясь при обострении.

Основной целью терапии АтД является в первую очередь прод-

ление ремиссии и сокращение количества обострений. Одним из важных способов поддержания эпидермального барьера в состоянии, близком к физиологической норме, является постоянный базовый уход за кожей с помощью специализированной косметики. Простой и понятный алгоритм ухода позволяет родителям пациентов принять активное участие в процессе лечения, грамотно и осознанно выполнять назначения врача. Как родители, так и врачи

нуждаются в современной информации о возможностях и особенностях специализированных косметических средств.

Целью данной работы является рассмотрение значимости алгоритма базового ухода за кожей детей при АтД как одного из основных методов повышения эффективности лечения пациентов. Также в статье обсуждаются особенности применения специализированных косметических средств для нормализации эпидермального барьера.

Эпидермальный барьер при АтД

Основная функция кожи – осуществление барьерной функции за счет так называемого эпидермального барьера. Эпидермальный барьер – это собирательное понятие, относящиеся как к структурным элементам кожи, так и к протекающим в ней процессам [3]. Главным компонентом этой защиты является роговой слой (Stratum Corneum). В норме корнеоциты рогового слоя, связанные между собой корнеодесмосомами, находятся между ламеллярными би-слоями липидного матрикса и окружены молекулами Натурального Увлажняющего Фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF). Количество и соотношение молекул липидных слоев и NMF, а также сама структура рогового слоя в значительной степени зависят от синтеза особого белка филлагрина, который образуется из предшественника в зернистом слое эпидермиса. Генетически обусловленный недостаток этого белка и является одной из предпосылок развития АтД [4].

Еще одним ключевым фактором формирования эпидермального барьера является уровень кислотности эпидермиса, точнее, градиент pH от нижних слоев кожи к поверхности рогового слоя. Активность протеолитических ферментов, необходимых для правильного построения барьера, зависит от pH, регулируя образование корнеодесмосом и их разрушение для обеспечения адекватной скорости десквамации.

Правила ухода за кожей следуют из поставленных целей:

Задача	Действие
Кожа всегда должна быть чистой!	Бережное очищение
Кожа не должна быть сухой ни минуты!	Постоянное смягчение и увлажнение
Ребенок не должен расчесывать кожу!	Предотвращение раздражения и зуда

Нарушение целостности эпидермального барьера при АтД отражают функциональные показатели кожи: повышение трансэпидермальной потери воды (TransEpidermal Water Losses, TEWL) и снижение уровня гидратации рогового слоя (SC Hydration, SCH) [5]. Причем необходимо отметить, что эти показатели не соответствуют норме даже в период ремиссии или на участках неповрежденной кожи [6].

Ситуация с нарушением барьера усугубляется при появлении зуда. Ребенок расчесывает кожу, повреждая ее еще больше. Через «входные ворота» проникают раздражающие факторы (триггеры), запускающие процесс воспаления и цикл «зуд-расчесывание».

Базовый уход за кожей – основной способ нормализации эпидермального барьера при АтД

Восстановление эпидермального барьера и поддержание его на нормальном уровне является основной целью базового ухода за кожей с помощью специализированных косметических средств. В методических рекомендациях для врачей педиатров, дерматологов и аллергологов базовый уход (базовая терапия) занимает важнейшее место при любой степени тяжести АтД [7–10].

Основной принцип ухода – постоянное использование специализированных средств, как в период ремиссии, так и при обострении АтД. Необходимо отметить, что для ухода за такой проблемной кожей не подходят обычные кремы, шампуни и средства для купания. Все ингредиенты специализированной

косметики подбираются с целью минимизировать риск сенсибилизации или индивидуальной непереносимости; используется сырье высокой степени очистки или даже фармакопейной чистоты, не используются отдушки или красители.

Купание для очищения кожи и повышения уровня ее гидратации



Водные процедуры не только очищают кожу ребенка от загрязнений и потенциальных триггеров, но способствуют ее увлажнению. Ежедневное купание (использование ванн лучше, чем душ!) активно увлажняет, очищает кожу, обеспечивает лучший доступ лекарственных средств и улучшает функции эпидермиса. Целесообразно использовать ежедневные непродолжительные прохладные ванны (10 мин.) с мягкой моющей основой pH 5,5 [10]. Европейские рекомендации – применение жидких моющих средств для купания pH <7 [8].

Для купания и умывания детей-атопиков не рекомендуется использовать твердое кусковое мыло, так как обычно оно имеет щелочную реакцию, pH >7, и может усилить сухость кожи. Хорошие результаты приносит соблюдение «Правила 3 минут»: после купания кожу ребенка аккуратно промокают мягким полотенцем и в течение 3 минут на еще влажную кожу наносят эмомент – смягчающее и увлажняющее средство.

Применение эмолентов для постоянного ухода за кожей



Эмоленты – современный класс косметических ингредиентов (и средств, сделанных на их основе), которые предназначены для увлажнения и смягчения кожи. Необходимость и эффективность их использования при АтД подтверждена многочисленными исследованиями, в том числе систематизированным мета-обзором Cochrane [11]. В данном обзоре также подчеркивается, что постоянное применение эмолентов при АтД может снизить потребность в топических кортикостероидах, а также облегчает зуд.

Необходимо отметить, что особенность использования эмолентов – это их частое и постоянное нанесение, не менее 2–3 раз в день. «Кожа не должна быть сухой ни минуты!» – следовательно, расход эмолентов должен быть высоким – до 150–200 грамм в неделю для ребенка и до 500 грамм – для

взрослого пациента [2]. Но в действительности наиболее частой ошибкой родителей является недостаточное применение эмолентов, особенно в период ремиссии, что приводит к дискредитации лечения и низкой комплаентности. В своих рекомендациях врачи должны делать особый акцент на обязательном продолжении базового ухода за кожей, несмотря на внешне нормальное состояние кожного покрова!

Выбор подходящего эмолента должен основываться на оценке индивидуального статуса кожи пациента, индивидуальной непереносимости ингредиентов (в анамнезе), климатических условий и иногда – финансовых возможностей родителей. Если у семьи нет возможности покупать дорогие, пусть даже высокоэффективные средства, и использовать их так часто, как это необходимо, то вся терапия не будет приносить результата. Лучший эмолент – это тот, который подходит «здесь-и-сейчас», который эффективно и безопасно выполняет свои функции.

Противозудные косметические средства

Купирование зуда при АтД является насущной потребностью для

улучшения качества жизни пациентов. Известно, что от 30% до 90% детей испытывают сильный зуд, который обостряется ночью даже в период ремиссии [12]. Бисаболл, масло Ши, кокосовое масло, экстракт виноградных косточек, глицирризиновая кислота, ниацинамид (витамин B₃), пальмитилэтаноламид, соли магния и цинка обладают подтвержденными противовоспалительными свойствами и входят в рецептуры многих известных специализированных средств для базового ухода за кожей при АтД.

Особенности применения специализированных средств для ухода за кожей детей при АтД atopic®

Серия atopic® была разработана в научно-исследовательской лаборатории российского производителя косметических средств АВАНТА (Краснодар). Перед ее разработчиками была поставлена задача: серия должна полностью соответствовать алгоритму базового ухода, ее продукты должны быть высокоэффективными и одновременно – доступными по цене.

Все средства предназначены для детей с грудного возраста (с 4 недель).



В состав серии входят 4 продукта:

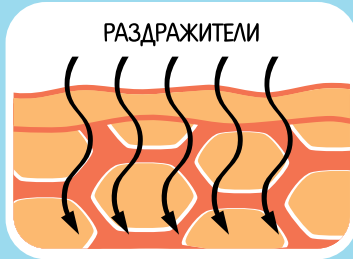
atopic®	При обострении	Вне обострения
Гель для купания с головы до пяток	Купание и умывание ребенка	Купание и умывание ребенка
Крем для ежедневного ухода	Восстановление барьерной функции кожи, увлажнение и смягчение (вне зоны обострения)	Восстановление барьерной функции кожи, увлажнение и смягчение
Крем успокаивающий	Успокаивающий уход за кожей с признаками раздражения (зуд, покраснение, отек)	Успокаивающий уход за участками кожи с зудом
Крем-стик успокаивающий		

БАЗОВЫЙ УХОД ЗА КОЖЕЙ ДЕТЕЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

atopic®

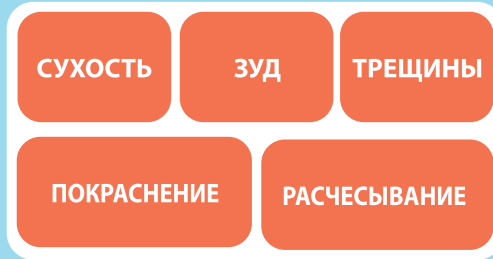
УЛУЧШАЕТ СОСТОЯНИЕ КОЖИ И САМОЧУВСТВИЕ МАЛЫША

РЕМИССИЯ

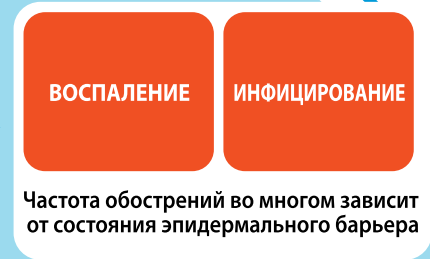


СУХАЯ КОЖА

ОБОСТРЕНИЕ



РАЗДРАЖЕННАЯ КОЖА



Частота обострений во многом зависит от состояния эпидермального барьера

1

Кожа ребенка с АтД должна содержаться в чистоте с головы до пяток

2

Эмоленты следует применять постоянно в течение дня, чтобы кожа не была сухой ни минуты

3

На раздраженную кожу (за исключением мокнущих участков) следует наносить успокаивающие средства, снимающие зуд и раздражение

Целью наружной терапии АтД является не только купирование воспаления и зуда, но и восстановление барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за кожей*.

*Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология», под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова: Союз Педиатров России [и др.]. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018. – 492 с.



- Полноценный уход за кожей при atopическом дерматите
- Самые необходимые средства
- Доказанные эффективность и безопасность
- Для детей с грудного возраста

www.atopicbaby.ru



За 2,5 года после появления серии atopic® ее эффективность и безопасность были подтверждены 15 апробациями и 3 клиническими исследованиями в ведущих клиниках России и Казахстана [13–16]. В 2017 году atopic® вошел в Клинические рекомендации для педиатров по ведению пациентов с АтД в РФ [10]. Дерматологи, педиатры и аллергологи, а также родители маленьких пациентов убедились в высочайшем качестве этой продукции. Более того, фармакоэкономические расчеты показали, что данные средства являются не обременительными для семейного бюджета: 1 день полноценного ухода за кожей малыша (средний возраст 3,5 года) в период ремиссии обходится в 53 рубля, а при обострении – в 73 рубля [15].

Таким образом, atopic® – эффективный, безопасный полноценный уход за кожей детей с АтД, с минимальными затратами для семейного бюджета.

Заключение

Особенности нарушения эпидермального барьера при АтД обуславливают необходимость постоянного базового ухода за кожей с применением специализированных косметических средств, который является важнейшей частью терапии, позволяющей продлить ремиссию и отсрочить обострение. Недостаточная эффективность назначаемого врачом ухода (лечения) зачастую связана с непониманием родителями пациентов хронического течения АтД, а также с

ошибочными представлениями о высоких затратах на средства специализированной косметики. Правильное объяснение родителям принципов ухода за кожей, применение полученных знаний на практике, подбор подходящих средств с учетом финансовых возможностей семьи позволяет значительно улучшить состояние маленьких пациентов.

Конфликт интересов

Щегельская Т.Ю. и Цейтлин О.Я. являются сотрудниками компании Аванта, производителя детской специализированной серии средств ухода за кожей при atopическом дерматите atopic®. Публикация данной статьи спонсировалась ОАО «Аванта». ■

Список литературы

1. Akdis C.A. et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61 (8). – P. 969–987.
2. Ring J. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2012. – Vol. 26 (8). – P. 1045–1060.
3. Cork M.J. et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2009. – Vol. 129 (8). – P. 1892–1908.
4. Levin J., Friedlander S.F., Del Rosso J.Q. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum Part 1: The Role of Filaggrin in the Stratum Corneum Barrier and Atopic Skin // *Journal of Clinical & Aesthetic Dermatology*. – 2013. – Vol. 6 (10). – P. 16–22.
5. van Smeden J., Bouwstra J. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients // *Skin Barrier Function*. – Basel. Karger Publishers. – 2016. – Vol. 49. – P. 8–26. DOI: 10.1159/000441540.
6. Giménez-Arnau A. Standards for the Protection of Skin Barrier Function // *Skin Barrier Function*. Karger Publishers. – 2016. – Vol. 49. – P. 123–134.
7. Wollenberg A. et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2016. – Vol. 30 (5). – P. 729–747.
8. Galli E. et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 42 (1). DOI: 10.1186/s13052-016-0229-8.
9. Eichenfield L.F. et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Vol. 71 (1). – P. 116–132.
10. Аллергология и иммунология / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова и Р.М. Хаитова: Союз педиатров России [и др.]. – М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2018.
11. van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Lavrijsen A., Christensen R., Arents B. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Issue 3. Art. No.: CD012119.
12. Bronkhorst E., Schellack N. Effects of childhood atopic eczema on the quality of life // *Current Allergy & Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 18–22.
13. Глиш М.М., Глузмин М.И., Карташевская М.И., Псавок Ф.А. Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2016. – (2). – С. 96–102.
14. Мигачева Н.Б., Орлов Е.В., Чаплыгина С.И. и др. Инновационные средства ухода за кожей детей с атопическим дерматитом // *РМЖ*. – 2017. – №19. – С. 1391–1395.
15. Камаев А.В., Трусова О.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эмоленды в терапии атопического дерматита у детей: анализ клинической и фармакоэкономической эффективности. *Российский аллергологический журнал*. – 2017. – №4–5. – С. 96–105.
16. Нурпеисов Т.Т., Беркинбаев С.Ф., Газалиева М.А., Хан В.В. Применение комплекса топических средств для лечения атопического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. – 2017. – 12 (5). – С. 73–77. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-5-73-77.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

10.21518/2079-701X-2017-1-20-28

Оценка состояния новорожденного при первом патронаже: что должен знать педиатр



И.И. Рюмина – д.м.н., В.В. Зубков – д.м.н.
 Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова
 Минздрава России, г. Москва

В статье приведен подробный алгоритм медицинского патронажа – патронаж новорожденного. Обозначено, в какое время с момента рождения и кем должен проводиться патронаж, какова его цель, что включает в себя осмотр ребенка после выписки из роддома, какие рекомендации необходимо дать молодым родителям.

Ключевые слова: патронаж новорожденного, осмотр, врожденный стридор, оценка дыхания и кровообращения, антропометрия.

I.I. Ryumina – MD, V.V. Zubkov – MD

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after V.I. Kulakov, MoH RF, Moscow

Assessment of the newborn status during the first home nursing visit: what should the pediatrician know?

The article details the pattern of a home nursing visit of a newborn. The authors advise when after birth the visit should take place and by whom, its purpose, the components of the newborn examination after discharge from maternity hospital, and recommendations for young parents.

Keywords: home nursing visit, examination, congenital stridor, respiratory and circulatory assessment, anthropometry.

Медицинский патронаж – комплекс мероприятий, осуществляемых врачом или медсестрой на дому у пациента, задачами которых являются лечение больного, профилактика у него различных заболеваний, а также консультирование.

Первичный патронаж новорожденного осуществляется согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» (Приложение №1 «Правила организации деятельности кабинета врача-педиатра участкового» и Приложение №4 «Правила организации деятельности детской поликлиники (отделения)»).

Информация о содержании первого патронажа к новорожденному регистрируется в истории развития ребенка (ф. №112) под заголовком «Первый патронаж к новорожденному».

Участковая медсестра детской поликлиники посещает беременную женщину сразу же после постановки на учет в женской консультации, чтобы оценить условия, при которых протекает беременность, как семья готовится к рождению ребенка, основной задачей патронажа в этот момент является консультирование. В середине третьего триместра медсестра должна прийти еще раз, чтобы проверить, выполнены ли ее рекомендации, и консультирует будущую маму по вопросам ухода за новорожденным и грудного вскармливания. В 1–2-й день после выписки матери и ребенка первый педиатрический патронаж к новорожденному осуществляет участковый педиатр и патронажная сестра. О том, что на территории, обслуживаемой определенной детской поликлиникой, появился новорожденный пациент, лечебное учреждение информирует родильный дом. Старшая медицинская сестра

детской поликлиники, получив сведения о выписке младенца из роддома, в тот же день заносит данные в журнал регистрации новорожденных; заполняет историю развития новорожденного, вклеивает в нее вкладыши дородового патронажа, передает историю развития в регистратуру или непосредственно участковой медицинской сестре. Первичный патронаж осуществляется по адресу, где фактически живет ребенок, независимо от адреса регистрации. Система бесплатного патронажного наблюдения распространяется на всех новорожденных независимо от наличия у родителей постоянной регистрации и полиса обязательного медицинского страхования.

Цель первичного патронажа новорожденного:

- оценка состояния здоровья и развития ребенка,
- консультирование родителей по уходу за новорожденным,

- консультирование и практическая помощь в организации вскармливания новорожденного, содействие в грудном вскармливании,
- профилактика распространенных детских заболеваний (рахит, анемия и пр.),
- рекомендации в отношении профилактических осмотров ребенка до года педиатром и врачами-специалистами и профилактической вакцинации [1–3].

Первый патронаж к новорожденному должен быть выполнен не позже 1–2 дней после выписки из роддома; выписанных недоношенных детей с симптомами перинатальной и врожденной патологии медсестра и участковый доктор должны посетить уже в день выписки. Если этот день приходится на выходные или праздники, ребенка посещает дежурный врач-педиатр. Для посещения новорожденного врач и медсестра должны получить чистые одноразовые халаты или многоразовые халаты, которые остаются на дому у новорожденного, за их чистотой следит мать. Халат возвращается матерью при первом посещении детской поликлиники по достижении ребенком возраста 1 месяца.

Сбор анамнеза

Анамнез включает сбор социальных, биологических и генеалогических сведений. Оценивается полнота семьи и психологический климат в ней, жилищно-бытовые условия и их санитарно-гигиенический уровень, а также состояние здоровья матери, особенности антенатального периода, генеалогический анамнез – состояние здоровья родителей и родственников (не менее 3 поколений), вредные привычки. Мать передает врачу часть обменной карты (информация о ребенке), полученную при выписке из родильного дома, в которой содержатся сведения о беременности и родах, состоянии ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар), основные параметры физического развития (масса тела, длина тела, окружность

головы и грудной клетки), сведения о проведении профилактических прививок или об их отсутствии и причины противопоказаний к проведению профилактических прививок, если они не проведены.

Первичный патронаж осуществляется по адресу, где фактически живет ребенок, независимо от адреса регистрации. Система бесплатного патронажного наблюдения распространяется на всех новорожденных независимо от наличия у родителей постоянной регистрации и полиса обязательного медицинского страхования

Необходимо выяснить, принимает ли мать какие-либо препараты, давала ли она самостоятельно какие-либо лекарственные препараты ребенку. Необходимо выяснить, чем кормится ребенок и, если ребенок на грудном вскармливании, как он берет грудь, активность сосания, кормление по требованию, длительность перерывов между кормлениями, наличие и характер срыгиваний. Врач должен спросить у матери, как часто мочится ребенок, выяснить частоту и характер стула. Необходимо активно спросить у матери, замечала ли она слизь и прожилки крови в стуле.

Важно отметить, есть ли в обменной карте сведения о проведении аудиологического скрининга методом вызванной отоакустической эмиссии.

Осмотр новорожденного

В раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных нередко

отмечаются признаки, так называемые пограничные состояния, которые необходимо дифференцировать с патологическими симптомами, но которые не требуют лечения. Внимательный осмотр при первичном патронаже и последующее наблюдение помогут вовремя определить необходимость дополнительных диагностических обследований и избежать ненужных и порой вредных вмешательств [4–6].

Осмотр ребенка начинается с наблюдения за положением головы, туловища, конечностей, спонтанных движений рук, ног, позы ребенка.

Здоровый ребенок имеет хороший мышечный тонус, поэтому руки и ноги умеренно согнуты и приподняты над горизонтальной поверхностью, на которой лежит ребенок (рис. 1). В вертикальном положении новорожденный способен в течение короткого времени удерживать голову, в положении на животе на короткий промежуток времени может приподнять голову и таз от поверхности. Спонтанные движения, как правило, стереотипны, симметричны, с участием всех четырех конечностей. Периодически движения могут становиться беспорядочными, принимать характер тремора и клонусов. Симметричные клонусы являются нормальным явлением, которое необходимо дифференцировать с судорогами. В отличие от судорог тремор и клонусы прекращаются при удерживании конечности ребенка в неподвижном состоянии. Тремор и клонус необходимо дифференцировать с неонатальными



Рисунок 1. Поза «полуфлексии», нормальный мышечный тонус новорожденного, руки и ноги полусогнуты и приподняты

ми судорогами, которые, в отличие от тремора клонусов, не прекращаются при удерживании конечности ребенка рукой.

Поведение новорожденного может варьировать от глубокого сна до высокого уровня спонтанной двигательной активности, сопровождающейся криком. Циклические изменения сна и бодрствования являются нормальным явлением. Периоды бодрствования короче, переход от сна к бодрствованию часто сопровождается вздрагиваниями.

Физиологические рефлексы новорожденного. Рефлекс Моро возникает в ответ на резкий звук или на отклонение головы новорожденного кзади: ребенок широко раскидывает руки, разводит пальцы, а затем делает инстинктивное обхватывающее движение, сопровождаемое сжатием кистей и пальцев. У здорового ребенка рефлекс живой и симметричный. У новорожденных с синдромом Дауна вызывается только первая фаза рефлекса. Асимметрия рефлекса, при которой одна рука не вовлекается аналогично второй, отражает мышечную слабость с одной стороны, что встречается при акушерском парезе плечевого сплетения, переломе руки вследствие родовой травмы. Хватательный рефлекс вызывается при надавливании пальцами на ладонь или стопу новорожденного. Обычно сила хватательного рефлекса такова, что новорожденного можно слегка приподнять от поверхности, вложив свои пальцы в кулачки ребенка. Движение головы ребенка при этом запаздывает. Во время проверки хватательного рефлекса не следует одновременно касаться тыльных поверхностей кисти, так это раздражение вызывает обратный рефлекс выпрямления пальцев. Поисковый и сосательный рефлексы оцениваются при раздражении кожи вокруг рта ребенка, которое вызывает движение головы в направлении раздражения. Если вложить кулачок ребенка или сосок в рот ребенку, возникает сосательный рефлекс значительной силы. Сосание и глотание – это скоординированный акт, требующий последовательного

сокращения около 30 мышц. У недоношенных гестационного возраста менее 32 недель координация сосания и глотания нарушена. При помещении стопы ребенка на твердую поверхность он начинает выполнять медленные примитивные движения, напоминающие ходьбу (рефлекс ходьбы). Безусловные физиологические рефлексы новорожденного постепенно редуцируются в течение нескольких месяцев, что необходимо для правильного развития, так как, например, развитие моторных навыков кисти было бы невозможным при сохраняющемся хватательном рефлексе.

Осмотр черепа. Во время родов череп новорожденного подвергается воздействию давления при прохождении через родовые пути. Это приводит к нахождению костей друг на друга. Физиологическое нахождение костей легко отличить от патологического синостоза, приложив небольшое давление в области шва и почувствовав подвижность костей. Диастаз между костями сагиттального шва в норме составляет около 5 мм. Большой диастаз может свидетельствовать о повышенном внутричерепном давлении или о нарушенном остеогенезе у ребенка с задержкой внутриутробного развития. Для подтверждения диагноза необходимо ультразвуковое обследование. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития обычно отмечается нарушенное формирование костей черепа, проявляющееся их размягчением, особенно выраженным в затылочной области. Эти дефекты оссификации быстро самопроизвольно излечиваются и не имеют клинического значения. Размер *большого родничка* варьирует в норме от одного до нескольких сантиметров. Когда новорожденный спокоен в положении на спине, большой родничок мягкий, немного запавший. В вертикальном положении втяжение родничка выражено несколько больше. Малые размеры большого родничка сами по себе не являются патологией, однако указывают на необходимость динамического наблюдения за увеличением окружности головы с воз-

растом. Малые размеры большого родничка не являются показанием к ограничению кальция и витамина Д в питании ребенка. *Размеры малого родничка* обычно составляют 1–2 мм. Между большим и малым родничками может пальпироваться *третий родничок*, происходящий из теменных костей, наличие которого также является вариантом нормы.

Родовая опухоль – тестоватая мягкая припухлость, образующаяся на подлежащей части в результате отека ее кожи и рыхлой клетчатки. Родовая опухоль образуется на той части головки, которая расположена ниже пояса прилегания, и на нее действует меньшее давление, чем на остальную часть головки. В связи с этим на мягких покровах этого участка головки сосуды усиленно наполняются кровью, возникает венозная гиперемия и серозное пропотевание в клетчатку, окружающую сосуды. При затылочном предлежании родовая опухоль образуется в области малого родничка, преимущественно на одной из теменных костей.

Кефалогематома – кровоизлияние под надкостницу. Причиной кефалогематомы являются травматично проведенные роды. При ке-



Рисунок 2. Кефалогематома

фалогематоме кровоизлияние происходит под надкостницу теменной или затылочной костей, его размер ограничен размерами кости (рис. 2).

Кровотечение может продолжаться в течение двух дней после рождения. Большинство кефало-



Рисунок 3. Токсическая эритема



Рисунок 4. Милиа



Рисунок 5. Физиологическое нагрубание грудных желез (половой криз)

гематом возникает после вакуум-экстракции, однако их появление возможно и при отсутствии инструментального пособия в родах. Кефалогематома медленно рассасывается в течение 6 недель, после чего приподнятый выступающий край кости может сохраняться несколько лет. В настоящее время не проводится пункция и аспирация гематом, так как это увеличивает риск инфекционных осложнений. Наличие кефалогематомы не влияет на психомоторное развитие, не описаны также и какие-либо неврологические последствия этого состояния.

Скафоцефалия/долихоцефалия – преждевременное закрытие сагиттального шва, в результате чего череп приобретает вытянутую форму лодки. При пальпации сагиттальный шов симметрично приподнят, неподвижен и неоднороден. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием, рекомендуется хирургическое лечение. Исход в отношении неврологического и психомоторного развития благоприятный.

Оксицефалия/акроцефалия – преждевременное закрытие всех черепных швов. Часто имеются сопутствующие нарушения формирования скелета. Для коррекции требуются сложные хирургические вмешательства.

При микроцефалии окружность головы ребенка уменьшена более чем на 3 стандартных отклонения от средней. Причиной является недоразвитие головного мозга, при этом все черепные швы закрываются

преждевременно, но это не является истинной причиной микроцефалии, а возникает вторично. Хирургическое лечение неэффективно.

Осмотр кожи. Кожа здорового новорожденного – розовая, чистая и бархатистая – отличается хорошим тургором и эластичностью. Изменение цвета кожных покровов (цианоз, желтуха, землисто-серый оттенок и бледность, «мраморный» рисунок) требуют специального обследования. Особое внимание необходимо обратить на акроцианоз (синюшный оттенок кистей и стоп) и периоральный цианоз (синюшный оттенок кожи вокруг рта), которые могут быть признаками скрытой сердечной и легочной недостаточности или начальными проявлениями инфекционного процесса.

Физиологическая желтуха появляется на 3–5-й день жизни у 60–80% здоровых доношенных новорожденных, при этом состояние ребенка остается удовлетворительным, печень и селезенка не увеличены, максимальная концентрация общего билирубина в сыворотке крови не более 255 мкмоль/л, концентрация прямой фракции билирубина – не выше 34 мкмоль/л. Распространение желтушной окраски кожи начинается с лица и в зависимости от концентрации билирубина распространяется сверху вниз, до бедер и голеней, постепенное угасание желтухи происходит к 8–10 суткам жизни. Примерно в половине случаев при физиологическом течении желтухи к 3–4 суткам возникает кратковременная непря-

мая гипербилирубинемия, которая не имеет негативных последствий и не требует никаких медицинских вмешательств. Понятие «физиологическая желтуха» применимо только по отношению к доношенным и «поздним» недоношенным, родившимся на 35–36-й неделе гестации, детям.

Физиологическая эритема отмечается практически у всех новорожденных первой недели жизни. У недоношенных может сохраняться до 2–3 недель. Физиологическое шелушение кожи возникает на 3–5-й день жизни у детей с особенно яркой эритемой при ее угасании. Весьма обильное шелушение отмечается у переносных детей. Лечение не требуется.

Токсическая эритема встречается у 20–30% новорожденных и возникает на 2–5-й день жизни. На коже появляются ярко-розовые, слегка плотноватые пятна с серовато-желтыми папулами или пузырьками в центре, располагаются чаще группами на разгибательных поверхностях конечностей, на ягодицах, груди, реже на лице и животе. Высыпания иногда обильные, иногда единичные; никогда не поражаются ладони, стопы, слизистые оболочки. Сыпь не требует лечения и бесследно исчезает в течение нескольких дней. Токсическая эритема не является патологическим признаком и не имеет отношения к аллергическим реакциям, не зависит от питания матери, гормонального статуса и температуры тела ребенка (рис. 3).



Рисунок 6. Макулярная гемангиома («щипок аиста»)

Милии отмечаются примерно у 80% новорожденных в области лица в виде точечных папул белого цвета и представляют собой мелкие кисты, заполненные секретом сальных желез, которые бесследно исчезают через 1,5–2 недели и лечения не требуют (рис. 4).

Внимательный осмотр лица в спокойном состоянии ребенка и при крике дает возможность уже при первом осмотре заподозрить наличие некоторых весьма серьезных заболеваний

Примерно у 10% новорожденных независимо от пола отмечается более или менее выраженное физиологическое нагрубание грудных желез, которое является результатом влияния материнских гормонов. В некоторых случаях отмечается отделяемое из соска (рис. 5). Состояние регрессирует в течение нескольких месяцев и не требует лечения при отсутствии присоединения инфекции. Для профилактики инфицирования не рекомендуется закрывать соски, использовать компрессы и мази, выдавливать отделяемое из соска.

Макулярная гемангиома («щипок аиста»). Примерно каждый третий новорожденный имеет симметричные плоские пятна – гемангиомы – в области верхних век, на лбу, на переносице, на задней поверхности шеи, которые постепенно исчезают в течение нескольких первых лет жизни (рис. 6).

Монголоидные пятна характерны для народностей Африки и Азии. Это серовато-голубые неправильной формы пятна, локализованных



Рисунок 7. Монголоидное пятно

обычно в области спины и ягодиц (рис. 7). Иногда подобное пятно может быть довольно большим, асимметричным, локализованным на руке или ноге новорожденного. Гистологически пятно содержит меланоциты, которые придают ему голубоватый колорит. Монголоидные пятна необходимо дифференцировать с гематомами. При пальпации поверхность пятна не отличается от окружающей кожи. Обычно пятна исчезают через 3–5 лет после рождения и практически всегда – к пубертатному периоду.

«Феномен арлекина» представляет собой эритему одной половины туловища, возникающую в положении на боку преимущественно у недоношенных детей. Эритема имеет четкую, ровную границу по средней линии туловища. Предположительный механизм возникновения – дисбаланс автономной регуляции сосудистого тонуса. Клинического значения данное явление не имеет и легко исчезает при изменении положения тела ребенка.

У доношенных детей при воздействии холода, а также при высоких цифрах гемоглобина может отмечаться «мраморный» рисунок кожи, который представляет собой сосудистую венозную сеть и считается нормальным явлением.

На губах новорожденного, а также в области кистей рук и предплечий могут наблюдаться отдельные пузыри с тонкими стенками размером около 0,5 см, исчезающие в первые дни после рождения, которые представляют собой физиологиче-



Рисунок 8. Парез лицевого нерва

скую мозоль вследствие сосания.

Внутриэпидермальные пузыри – элементы диаметром около 1,5 см, заполненные жидкостью, располагаются обычно в области мошонки, однако могут встречаться и на других участках тела. Их целостность быстро нарушается, формируются поверхностные эрозии. Содержимое пузыря стерильно и не имеет отношения к инфекции. Считается, что это результат десквамации кожи на поздних сроках беременности.

Кожное углубление в области крестца – небольшое углубление (ямка), располагающееся по средней линии над анальным отверстием. Это явление считается абсолютно нормальным. При обнаружении в сакральной области невуса или липомы требуется углубленное обследование.

При гнойничках на коже, гнойном отделяемом из пупочной ранки или гиперемии вокруг пупка необходимо направить ребенка в стационар для обследования и лечения. Потница и опрелости указывают на дефекты ухода.

Внимательный осмотр лица в спокойном состоянии ребенка и при крике дает возможность уже при первом осмотре заподозрить наличие некоторых весьма серьезных заболеваний.

Вследствие вынужденного внутриутробного положения плода с плотно прижатой к одному плечу головкой может возникать асимметрия черепа и лица, заметная при рождении, она является вариантом нормы. В течение нескольких недель она исчезает.

Врожденный парез лицевого нерва становится заметным в момент плача ребенка и является, как правило, следствием наложения акушерских щипцов (рис. 8). Парализованная сторона лица неподвижна, в то время как на интактной стороне угол рта отклоняется вниз. В случаях, когда парез возник без травматического компонента, он является врожденным дефектом развития лицевого нерва и имеет постоянный характер.

Сочетание дисморфии лица с задержкой внутриутробного развития и аномалиями развития. Новорожденных, имеющих дисморфию лица, низкую массу тела при рождении и пороки развития, необходимо обследовать на наличие генетической патологии, включая определение кариотипа.

Осмотр пуповинного остатка/пупочной ямки [7]. Пуповина, соединяющая ребенка и плаценту внутриутробно, состоит из кровеносных сосудов и соединительной ткани, покрытых мембраной, которая и омывается амниотической жидкостью. После рождения пуповина пересекается, и ребенок физически отделяется от матери. В течение первой-второй недели жизни пуповинный остаток высыхает (мумифицируется), поверхность в месте прикрепления пуповины эпителизируется и сухой остаток пуповины отпадает (рис. 9). При естественном отпадении пуповины дно пупочной ранки покрыто эпителием.

Умеренная гиперемия пупочного кольца при отсутствии отека, гиперемии кожи вокруг пупочного кольца является отражением естественного процесса отпадения пуповинного остатка, а не признаком омфалита. К очевидным признакам воспалительного процесса пупочной ранки относятся отек пупочного кольца и окружающей кожи, гиперемия пупочного кольца и периаумбиликальной области, неприятный запах (при инфицировании бактериями, относящимся к анаэробам).

При первичном патронаже и в дальнейшем при ежедневном осмотре не рекомендуется использовать



Рисунок 9. Мумификация пуповинного остатка



Рисунок 10. Конъюнктивит

повязки и дополнительное подвязывание пуповины для ускорения ее отпадения и обработку пуповинного остатка какими-либо антисептиками (растворы анилиновых красителей, спирт, раствор калия перманганата и т.п.). Пуповинный остаток должен быть сухим и чистым, необходимо предохранять его от загрязнения, а также от травмирования при пеленании или использовании одноразовых подгузников. В случае загрязнения (мочой, калом) пуповинный остаток и кожу вокруг пупочного кольца нужно промыть водой с жидким мылом и осушить чистой ватой или марлей. Неотпавший пуповинный остаток не является противопоказанием для ежедневного купания ребенка.

В настоящее время не рекомендуется насильственное удаление (отсечение) пуповинного остатка, так как подобная процедура опасна и может осложниться кровотечением, ранением стенки кишки при недиагностированной грыже пупоч-

ного канатика, инфицированием. Эффективность этой процедуры не доказана, а потенциальная опасность очевидна.

Осмотр глаз. Если пытаться осмотреть глаза ребенка при ярком свете или открывать глаза пальцами, ребенок сомкнет веки. Если же при осмотре осторожно наклонять голову ребенка вверх и вниз при умеренном освещении, новорожденный рефлекторно открывает глаза, после чего их можно осмотреть. Доношенный ребенок способен фиксировать взгляд на короткий период времени, глазные яблоки могут двигаться несодружественно, особенно во время сна ребенка, что является нормой. Быстрые беспорядочные движения глазных яблок и нистагм тем не менее требуют консультации невролога. Офтальмоскопию проводит окулист, когда ребенку исполнится один месяц при первом посещении детской поликлиники.

Серповидной формы субконъюнктивальные кровоизлияния вокруг радужной оболочки, как правило, являются *травматическими кровоизлияниями* и часто наблюдаются после спонтанных родов и регрессируют спонтанно в течение нескольких недель.

Врожденная катаракта – редкая аномалия, которая может встречаться изолированно или в составе врожденного синдрома. Симптоматика включает нистагмоидные движения глазных яблок, ослабление красного рефлекса при офтальмоскопии, наличие белого пятна. Для предотвращения слепоты необходимо хирургическое вмешательство.

При осмотре нужно обратить внимание на размеры глазных яблок и целостность радужной оболочки. Недоразвитие глаза (микрофтальмия) обычно сочетается с колобомой (расщепление радужки и сетчатки), что нередко является частью синдромальной патологии и функционально приводит к нарушению зрения и слепоте.

Наличие прозрачного или слезного отделяемого при осмотре глазной щели и в уголках глаза может свидетельствовать о непроходимости слезно-носового канала, отво-

дыщего слезу от внутреннего угла глаза в носовой ход (дакриостеноз). Это обусловлено наличием эмбриональной мембраны, не успевающей рассосаться к моменту рождения ребенка и закрывающей выход из слезно-носового канала в полость носа.

При присоединении инфекционно-воспалительного процесса в слезно-носовом канале и слезном мешочке может развиваться дакриоцистит, что является показанием для госпитализации ребенка.

Не стоит рекомендовать проведение массажа слезного канала, а необходимо направить на консультацию к врачу-окулисту.

При конъюнктивите (вирусном или бактериальном) – воспалении слизистой оболочки глаза (конъюнктивы) – отмечается отечность век, покраснение глаз, слизистые, гнойные выделения (рис. 10). При выраженном воспалении велика вероятность вовлечения в патологический процесс, помимо конъюнктивы, других тканей глаза и возникновения серьезных осложнений, и в этом случае необходима консультация офтальмолога и, возможно, госпитализация. Для успешной терапии важно начать лечение своевременно и быстро создать в пораженных тканях высокую концентрацию антимикробного препарата.

Осмотр носа и полости рта. Новорожденный ребенок дышит практически исключительно через нос с закрытым ртом. Затруднение носового дыхания приводит к развитию дыхательных нарушений с втяжением межреберных промежутков. Затруднение носового дыхания легко диагностируется путем выслушивания стетоскопом, поднесенным к ноздрям ребенка. Затяжной второй период родов или активная санация содержимого полости носа нередко являются причиной повреждения слизистой, отека и выраженной обструкции верхних дыхательных путей, что является причиной затруднения прикладывания к груди и сосания.

Твердое небо новорожденного обычно высокое и имеет по средней линии скопление эпителиальных

клеток в виде «небных жемчужин» (жемчужины Эпштейна), что является нормой. Нижняя челюсть относительно небольших размеров, зубной ряд ее располагается на несколько миллиметров кзади по сравнению с зубным рядом верхней челюсти. В случае, если это расстояние превышает 1 см, диагностируется *микрोगнатия*. Некоторые дети имеют короткую уздечку языка, достигающую его кончика. При плаче кончик языка выглядит раздвоенным, что вызывает беспокойство родителей. Обычно подрезания короткой уздечки в неонатальном периоде не требуется, состояние регрессирует самостоятельно в течение первых лет жизни ребенка. Решение о хирургическом подрезании уздечки принимается в возрасте 2 лет в зависимости от влияния данного варианта строения на развитие речи ребенка.

Киста слюнной железы (мукоцеле). На дне полости рта новорожденного может обнаруживаться тонкостенная киста размером 1–2 см. Она является следствием закупорки протока слюнной железы. При больших размерах киста приподнимает язык и может нарушать процесс дыхания новорожденного. В этом случае проводятся повторные пункции содержимого до тех пор, пока киста не исчезнет. Кисты небольших размеров исчезают самостоятельно.

Врожденный стридор – явление во время плача ребенка высокотонального музыкального звука, продолжающегося и во время вдоха, иногда напоминающий «петушинный», в спокойном состоянии звук отсутствует. Причина состоит в том, что во время крика ребенок не может расслабить головные связки, которые во время вдоха также остаются закрытыми. Это состояние считается неопасным и исчезает вскоре после рождения. Если посторонний звук присутствует также во время спокойного дыхания, это означает частичную обструкцию верхних дыхательных путей. Выслушивание стетоскопом области гортани помогает локализовать источник звука. Наиболее частая причина – мягкость хрящей

гортани и трахеи (ларинготрахео-маляция). Трахеальные кольца в этом случае уплощены. Во время вдоха внутригрудное давление внутри просвета трахеи отрицательно по отношению к атмосферному, что приводит к коллапсу дыхательных путей. Иногда звук настораживает своей высокой интенсивностью, однако состояние неопасно и купируется самопроизвольно в течение 18–24 месяцев. В том случае, если указанная картина сопровождается цианозом, снижением насыщения гемоглобина кислородом и одышкой, показана срочная госпитализация ребенка.

Другие редкие причины, вызывающие врожденный стридор, – перегородки (перепонки) гортани, кисты, гемангиомы, папилломы, ларинготрахеозофагеальные расщелины требуют проведения ларингоскопии, рентгенографии в стационарных условиях. Сдавление трахеи извне сосудистыми аномалиями (удвоение дуги аорты, добавочная правая подключичная вена, петля легочной артерии) также является причиной стридора: они могут также сдавливать пищевод. Независимо от наличия стридора у ребенка будут отмечаться дыхательные нарушения во время кормления, иногда – эпизоды апноэ.

Осмотр верхних и нижних конечностей. У здоровых новорожденных конечности могут быть пронированы или супинированы в связи с фиксированным положением плода в матке. В отличие от врожденных аномалий, в этом случае конечности легко приводятся в нормальное положение. Следует рекомендовать родителям аккуратно фиксировать конечности в правильном положении.

При первом осмотре необходимо проводить пальпацию ключиц. *Перелом ключиц* часто встречается у новорожденных с массой тела более 4000 г, а также при родах, осложненных дистоцией плечиков. У большинства детей с переломом ключицы отмечается крепитация или определяется уже костная мозоль. При тяжелых случаях спонтанные движения в руке ограничены, на-

блюдается псевдопаралич, могут отмечаться также болезненность и гематома. Фиксирующая повязка у новорожденных в настоящее время не рекомендуется, вполне достаточно того, что они сами щадят руку на стороне перелома. При уходе за ребенком не следует потягивать его за руку со стороны поражения. По мере заживления перелома нарастание костной мозоли создает видимость увеличения размеров местного инфильтрата, что может вызвать тревогу у родителей. Регресс местных изменений происходит в течение нескольких месяцев.

Для выявления целой группы патологических изменений необходимо внимательно наблюдать за спонтанными движениями ручек ребенка. Отсутствие активных движений в конечностях также является признаком *повреждения плечевого сплетения*, которое возникает после осложненных самопроизвольных родов в ягодичном предлежании с затрудненным рождением ручек или дистоцией плечиков.

При первичном осмотре новорожденного необходимо проверять наличие симптомов *врожденного вывиха бедра*: ограничение разведения бедер в положении на спине, симптом Маркса-Ортолани (симптом «щелчка»), асимметрия паховых, подколенных и ягодичных складок, относительное укорочение пораженной конечности. У девочек заболевание встречается в 9 раз чаще, чем у мальчиков. Факторами риска возникновения врожденного вывиха бедра являются наличие врожденного вывиха бедра у сибсов или близких родственников; ягодичное предлежание плода; наличие других ортопедических и неврологических расстройств. Диагноз подтверждается при ультразвуковом исследовании, которое рекомендуется для проведения рутинного обследования всех новорожденных как метод скрининга.

При *врожденной косолапости* стопа повернута на 90° внутрь и не может быть согнута в противоположном направлении. В некоторых случаях стопа «мягкая», свободно приводится в правильное положение,



Рисунок 11. Полидактилия

такая косолапость достаточно легко корригируется. В остальных случаях требуется наложение корригирующих шин и повязок. Наличие добавочных пальцев на кисти или стопе (полидактилия) является наиболее часто встречающимся пороком развития кисти. Имеется множество вариантов этой аномалии (рис. 11). Хирургическое удаление маленького добавочного пальца на тонкой кожной ножке производится сразу после рождения. В более сложных случаях ампутация производится после первого года жизни.

Оценка дыхания и кровообращения [8, 9]. У здорового новорожденного грудная клетка активно участвует в акте дыхания, симметрична, частота дыхания не превышает 60 в 1 минуту. Обращают внимание на симметричность экскурсий грудной клетки частоту и характер дыхания, наличие втяжений яремных ямок, межреберий, подреберий. Осмотр позволяет выявить признаки сниженной растяжимости легких и, соответственно, повышенной работы дыхания – раздувание крыльев носа, втяжение уступчивых мест грудной клетки, экспираторное «хрюканье», тахипноэ. При аускультации у здорового новорожденного дыхание должно проводиться во все отделы равномерно, умеренная жесткость дыхания у новорожденного определяется как пуэрильное дыхание. Иногда перкуторные данные у новорожденного более достоверны, чем

данные аускультации, так как из-за тонкой грудной клетки дыхание хорошо проводится с одной половины грудной клетки на другую, что мешает зафиксировать ослабленное дыхание.

Частота сердечных сокращений у новорожденного обычно составляет 120–140 ударов в минуту. У здоровых новорожденных в течение короткого времени может быть выслушан систолический шум, связанный с турбулентным током крови, проходящей через закрывающийся артериальный проток.

Осмотр органов брюшной полости. При пальпации живота определяются размеры печени, почек, селезенки. Нижний край печени может выступать из-под края реберной дуги на 1–1,5 см, селезенка у здорового новорожденного при пальпации не определяется. Нижние полюса почек пальпируются бимануально, но определяются не всегда.

Осмотр половых органов. Длина пениса у новорожденного мальчика 2–3 см. Если длина пениса менее 1 см, такое состояние называется гипоплазией пениса, однако результаты осмотра могут быть ошибочны, так как у некоторых крупных мальчиков подкожно жировой слой на лобке может скрывать пенис. Крайняя плоть у новорожденных детей мужского пола узкая, головка не выводится. Это нормальное состояние, и родители должны знать, что не следует пытаться открыть

головку, так как это может приводить к микротрещинам и фиброзу. Одним из самых распространенных пороков развития половых органов у мальчиков является гипоспадия. Крайняя плоть не закрывает полностью головку, свисая с дорсальной части. При любой форме гипоспадии важно убедиться в том, что мочеиспускание не затруднено. Фимоз – патологическое сужение крайней плоти, обычно легко диагностировать при мочеиспускании, отмечается тонкая струя и вздувание крайней плоти. В норме у новорожденного отмечается умеренно выраженное гидроцеле мошонки, которое разрешается в течение нескольких дней. У здорового доношенного новорожденного мальчика оба яичка находятся в мошонке. Пальпация яичек производится аккуратно от основания мошонки вниз. Если пальпацию начинать от дна мошонки, кремастерный рефлекс поднимет яичко в брюшную полость, что может явиться причиной ошибочной постановки диагноза «неопущение яичка».

Гематома мошонки может возникать у мальчиков, которые родились в тазовом предлежании, особенно если применялся вакуум-экстрактор. Обычно гематома разрешается самостоятельно в течение нескольких дней.

У здоровых доношенных девочек большие половые губы закрывают малые и клитор. У недоношенных

девочек большие половые губы не закрывают малые и клитор, но это абсолютно нормальное состояние и не свидетельствует о нарушении со стороны гормонального статуса. Лоскут девственной плевы может отмечаться между малыми половыми губами, в дальнейшем регрессирует самостоятельно. В первые дни после рождения у девочек может наблюдаться небольшое вагинальное кровотечение, что является проявлением полового криза и не требует лечения.

Почти у всех новорожденных девочек в раннем неонатальном периоде отмечается повышенная вагинальная секреция в виде выделения серо-белого отделяемого из влагалища. Интенсивность выделений достигает максимума к шестому дню, затем самостоятельно прекращается.

Гематома половых органов у девочек возникает при родах в ягодичном предлежании. Большие и малые половые губы могут быть увеличены из-за гематомы. В этом случае не рекомендуется проведение пункции и аспирации гематомы, так как это может привести к инфицированию и значительной кровопотере.

Недифференцированный пол – состояние, при котором осмотр наружных половых органов не позволяет определить пол ребенка. Диагноз ставится на основании хромосомного исследования, определения гормонального профиля, ультразвукового исследова-

ния и в редких случаях – лапароскопии.

Антропометрия. Оценка массы тела, роста, окружности головы и груди проводится с использованием таблиц, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [10, 11]. Физиологическая убыль массы тела наблюдается у всех новорожденных, максимальная убыль массы приходится на 3–4-й день жизни и обычно не превышает 10% от первоначальной массы. Первоначальная масса тела восстанавливается к 6–10-му дню; все здоровые новорожденные к 14-му дню должны восстановить свою первоначальную массу. Длина тела новорожденного измеряется один раз в месяц при посещении педиатра в поликлинике.

Консультирование матери (родителей) новорожденного является не менее важным аспектом врачебной деятельности, чем лекарственная терапия или какие-либо диагностические процедуры. В ходе врачебного консультирования родители ребенка получают исчерпывающую информацию о состоянии здоровья ребенка, об уходе за ребенком, о профилактике различных патологических состояний и о тех опасных признаках, при появлении которых необходимо обратиться к врачу. Для педиатра консультирование необходимо для того, чтобы убедиться, что родители не только поняли, но и приняли предложенный план действий и будут ему следовать. ■

Список литературы

1. Неонатология – Национальное руководство. Под ред. акад. Н.Н. Володина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 848 с.
2. Шабалов Н.П. Неонатология: Уч. пособие в 2-х томах. 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 1504 с.
3. Shakib J., Buchi K., Smith E., Korgenski K., Young P.C. Timing of initial well-child visit and readmissions of newborns. *Pediatrics*. – 2015 Mar; 135 (3): 469–74.
4. Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Рюмина И.И. Базовая помощь новорожденному – международный опыт (под ред. Н.Н. Володина). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 308 с.
5. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под редакцией Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
6. McKee-Garrett T.M. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. *Up To Date*.
7. Зубков В.В., Рюмина И.И. Уход за пуповинным остатком, профилактика и лечение омфалита. *Неонатология*. – 2014; 1: 176–180.
8. Гомелла Т.Л. и др. Неонатология: в 2-х томах. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2015. – 708 с., 864 с.
9. Fox L. Newborn assessment. Arizona State University Project. College of Nursing and health.
10. World Health Organization, United Nations Children's Fund. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement. *Acta Paediatrica*. – 2006; 95: 5–101.
11. www.who.int/making_pregnancy_safer.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №1, 2017 г., стр. 20–28.

Роль педиатра в предоперационной подготовке при эндоскопических и микрохирургических ЛОР-операциях

Главный внештатный детский отоларинголог управления здравоохранения г. Алматы, заведующий детским оториноларингологическим отделением ГКБ №5 Тимур Шамшудинов начал доклад с причин снижения слуха у детей, подростков.



Тугоухость – актуальная проблема в Казахстане и во всем мире. Причина снижения слуха у детей, подростков – регулярно заложенный нос, хронический отит у ребенка. Все осложнения появляются в результате заболеваний носа, вследствие развития гипертрофии аденоидных вегетаций. Кроме того что они приводят к нарушению носового дыхания, заложенности носа, храпу, так еще и инфицируют среднее ухо через слуховую трубу внутри носовой полости.

Мы производим хирургическую органосохраняющую коррекцию – «Эндоскопическую шейверную аденотомию».

В лимфоидном кольце кроме аденоидов есть другие лимфатические составляющие, образующие наш иммунитет. Если же у ребенка уже сформировался хронический перфоративный отит, то производя органосохраняющую коррекцию гипертрофии аденоидных вегетаций, мы не лишаем ребенка иммунной защиты.

Если оставить проблему носовой полости, то ухо невозможно вылечить.

Небольшие перфорации барабанной перепонки дают колоссальную потерю слуха (70–80%), потому что за барабанной перепонкой, которая имеет отверстие, происходит инфицирование слуховых косточек, они просто разрушаются и теряют свою функцию.

«Своевременная хирургическая органосохраняющая коррекция современными эндоскопическими и микрохирургическими методами позволит ребенку намного быстрее пройти реабилитацию хронических заболеваний, сформировавшихся в раннем возрасте», – уверен Т. Шамшудинов.

Качественная подготовка врачами ПМСП пациентов на предоперационном этапе позволяет проводить одномоментные эндоскопические и микрохирургические операции, а именно «Тимпанопластика с одномоментной эндоскопической шейверной аденотомией» (Акт внедрения от 15.02.2018 г.).

В 2018 году обеспеченность кадрами ПМСП детскими отоларингологами составила 46%.

Далее доктор Шамшудинов привел статистику:

Процентное соотношение плановых операций за текущий период за 2018 год в ГКБ №5 по portalу госпитализаций:

- Интразальные – 67,5%;
- Отохирургические – 32%;
- Гортанные – 0,5%.

В настоящее время обращаемость неподготовленных пациентов на плановое оперативное лечение увеличивается.

Основные причины отмены планового оперативного лечения:

Местные причины – 82%:

- Острый аденоидит;
 - Острый риносинусит;
 - Аллергический ринит.
- Системные причины – 18%:
- ЖДА (железодефицитная анемия);
 - Неполная ремиссия бронхолегочной патологии;
 - Неврологическая патология.

Часто используемые методы подготовки пациента к оперативному лечению педиатрами:

- Антибактериальная терапия;
- Деконгестанты (сосудосуживающие препараты);
- Топические глюкокортикоиды;
- Ирригационная терапия.

Антибактериальная терапия

+	-
Самый клинически эффективный метод с точки зрения доказательной медицины	Стойкое повышение температуры тела
	Лейкоцитоз
	Риногенные осложнения (отиты, орбитальные, внутричерепные)

Особенности применения у детей раннего возраста

- У детей в возрасте 1,5–2 лет высокий риск возникновения парадоксальных психогенных реакций (истерика, синкопальное состояние, остановка дыхания);
- Сосудосуживающий эффект от местного действия альфа-адринимиметиков у детей первых 2 лет жизни выражен очень слабо по причине незрелости кавернозных тел нижних носовых раковин;
- Наиболее безопасный – фенилэфрин (селективный альфа-адринимиметик), наиболее токсичный – нафазолин (антиконгестант).

Топические глюкокортикоиды

+	-
Низкая биодоступность снижает вероятность побочных действий	Запрещены до 2-х лет
Длительное безопасное применение	В СНГ показание – аллергический и хронический бактериальный ринит

Ирригационная терапия (включает в себя различные методы орошения слизистой оболочки полости носа) приводит к многократному разбавлению действующих на слизистую оболочку факторов (бактерий, аллергенов, триггеров), механическому ее очищению. Удаление частиц, попадающих на слизистую оболочку и вызывающих воспаление, будь то вирусы, бактерии, профессиональные поллютанты или табачный дым, аллергены или токсины, является первым этапом в лечении ринита любой этиологии. Снижение антигенной нагрузки на слизистую оболочку дыхательных путей методом простого механического вымывания частиц, попавших в нос при вдыхании атмосферного воздуха, способствует активной деятельности локальной иммунной защиты. Удаление из полости носа биологически активных продуктов воспаления (гистамин, лейкотриены, эозинофильный катионный протеин, токсины) препятствуют развитию патогенетической цепи, усугубляющей тяжесть заболевания. Обработка полости носа с целью разжижения

слизи, элиминации корок и гноя непосредственно перед введением необходимых лекарственных препаратов способствует усилению их фармакологического эффекта.

Классификация ирригационной терапии по А.И. Кюлеву:

- Орошение;
 - Назальный душ;
 - Ретроназальный душ;
 - Назофарингеальные ванночки;
 - Назофарингеальное аспирационное промывание;
 - Метод перемещения по Proetz.
 - Наиболее распространенные методы:
1. Промывание носа методом перемещения по Proetz:
 - Выполняются отоларингологом;
 - Необходимо оборудование;
 - Необходимо посещение медицинского учреждения;
 - Возможны местные осложнения за счет «активности процедуры».
 2. Промывание носа заводскими солевыми растворами морской воды методом мелкодисперсного распыления:
 - Выполняются самостоятельно;
 - Приемлемая экономическая составляющая лечения;
 - Отсутствие посещения медицинского учреждения;
 - Минимальные возможные осложнения.

Гипертонический раствор

- Убедительные данные об эффективности были получены в лечении детей только с хроническими бактериальными риносинуситами.
- Нет данных об эффективности применения при лечении катаральных форм острых риносинуситов и аллергического ринита.

Изотонический раствор

- Способствует повышению двигательной активности ресничек мерцательного эпителия за счет наличия в составе минералов микроэлементов морской воды.
- Улучшает работу желез и, тем самым, реологический состав слизи.
- Активизация репаративных (восстанавливающих) процессов слизистой оболочки носа.

В заключение доктор Шамшудинов отметил: «На сегодняшний день ирригационная терапия стерильными изотоническими растворами – неотъемлемая часть терапии риносинуситов и аденоидов в педиатрии, что отражено в доказательных международных согласительных документах EPOS 2012 и ARIA 2016». ■

АКВА МАРИС®

НОРМ

Сила моря против насморка!



- При острых и хронических воспалительных заболеваниях полости носа, придаточных пазух и носоглотки;
- При наличии аденоид у взрослых и детей;
- После операций в полости носа;
- При аллергических и вазомоторных ринитах (особенно лицам, предрасположенным или страдающим повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам).

для детей и взрослых

Название изделия медицинского назначения:
АКВА МАРИС® НОРМ
Спрей назальный, 50 мл, 150 мл

Способ применения и дозы:

• **Детям в возрасте от 1 года до 7 лет:** в **лечебных целях** 4 раза в день по одному впрыскиванию в каждую ноздрю. Рекомендованный курс лечения во всех случаях составляет 2 - 4 недели (на усмотрение лечащего врача). Рекомендуется повторить курс через месяц.
• **детям в возрасте от 1 года до 7 лет:** в **профилактических и гигиенических целях** 2 - 3 раза в день по одному впрыскиванию в каждую ноздрю.
• **детям в возрасте старше 7 лет и подросткам до 16 лет:** в **лечебных целях** 4 - 6 раз в день по два впрыскивания в каждую ноздрю. Рекомендованный курс лечения во всех случаях составляет 2 - 4 недели (на усмотрение лечащего врача).

Рекомендуется повторить курс через месяц.

• **детям в возрасте старше 7 лет и подросткам до 16 лет:** в **профилактических и гигиенических целях** 2 - 4 раза в день по два впрыскивания в каждую ноздрю.
• **Взрослым:** в **лечебных целях** 4 - 8 раз в день по три впрыскивания в каждую ноздрю. Рекомендованный курс лечения во всех случаях составляет 2 - 4 недели (на усмотрение лечащего врача). Рекомендуется повторить курс через месяц.
• **взрослым:** в **профилактических и гигиенических целях** 3 - 6 раз в день по два - три впрыскивания в каждую ноздрю.

Побочные действия (воздействие, индивидуальная непереносимость):
Не выявлены

Противопоказания для применения:
Детский возраст до 1 года

Меры предосторожности (безопасности):

Не использовать при гиперчувствительности к морской воде.

Срок годности:

3 года.
Не применять после истечения срока годности.

Отпуск из аптек:

без рецепта

Наименование и адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по изделиям медицинского назначения от потребителей:

Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.
Казахстан, 050059, г. Алматы, ул. Жамакеева, 126
Телефон (факс): + 7 (727) 271 80 44
e-mail: Regulatory-KZ@jgl.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.

УДК 616.2-022.1:616.94-022.7.577

Взаимодействие аллергического процесса и туберкулезной инфекции в детской популяции



О.А. Митковская – д.м.н., профессор
Медицинская организация «Аллергомед», г. Алматы

Проводилось исследование корреляционной связи аллергического воспаления и инфекционного процесса (туберкулез). В течение многих лет изучалось взаимное влияние инфекции у больных туберкулезом, инфекционным гепатитом и другими инфекциями и дальнейшее развитие аллергического воспаления (ринит, бронхиальная астма и дерматит). Определена обратная корреляционная иммунологическая связь туберкулеза и atopического заболевания. Проводилось иммунологическое обследование детей в возрасте 6–7 лет с гиперактивной реакцией на пробу Манту (более 17 мм): иммуноглобулин E, иммуноглобулин A, субпопуляции лимфоцитов, НСТ-тест, циркулирующие иммунные комплексы, ПЦР (полимеразная цепная реакция) на туберкулез, оценивалось питание детей в анамнезе до года грудное или искусственное (детские смеси). В результате у большого количества детей повышен IgE, снижен IgA, нарушено соотношение CD4/CD8, повышены показатели IL-4 и IL-5, IL-13, повышены ЦИК у 5 детей (10%). Оценивались результаты ПЦР на туберкулез для подтверждения туберкулезной инфекции у детей обследуемой группы (папула пробы Манту более 17 мм). Участие иммунного процесса в ответ на пробу с туберкулином может спровоцировать развитие аллергических и аутоиммунных заболеваний у определенной группы детей. Необходимо предупредить осложнения от назначенной лекарственной противотуберкулезной терапии, химиотерапии у детей с гиперактивной реакцией на пробу Манту (если вызвано гиперактивностью иммунной системы, но туберкулезной инфекции нет). При назначении пробы с туберкулином у детей необходимо собирать полный аллергоанамнез, оценивать результаты общего анализа крови, при необходимости – консультация иммунолога, аллерголога, чтобы предупредить возникновение серьезных аллергопатологий, аутоиммунных процессов у детей. При необходимости обследования заменить пробу с туберкулином на ПЦР.

Ключевые слова: атопия, аллергические реакции, туберкулез, туберкулин, иммунная система, иммуноглобулины, аутоиммунный процесс, полимеразная цепная реакция, T-хелперы, T-супрессоры.

Interaction of allergic process and tubercular infection in children's population.

O. A. Mitkovskaya

Medical organisation "Allergomed"

The short review: research of correlational link of allergic inflammation and infectious process (tuberculosis) was conducted. During many years mutual influence was studied of infection at sick patients with tuberculosis, infectious hepatitis and other infections and the further development of allergic inflammation (rhinitis, bronchial asthma and dermatitis). Reverse correlational immunological link of tuberculosis and atopical disease is defined. In children's population immunological examination of children was made, of age 6-7 years with hyperactive reaction to Mantoux test (more than 17 mm): examination of immunoglobulin E, immunoglobulin A, subpopulation of lymphocytes, Nitroblue Tetrazolium Test, circulating immune complexes, polymerase chain reaction for tuberculosis, anamnesis of children's nutrition up to one year was evaluated, breast or artificial nutrition (children's mixes). As a result large number of children has raised IgE, lowered IgA, ratio CD4/CD8 broken, indicators IL - 4 and IL - 5, IL-13 are raised, circulating immune complexes are raised at 5 children (10 %). Polymerase chain reaction was conducted for tuberculosis to confirm tubercular infection at children of examined group (papule of Mantoux test more than 17 mm). Participation of immune process in reply to the test with tuberculin can provoke development of allergic and autoimmune diseases at certain group of children. It is necessary to prevent complications from prescribed medicinal antituber-

cular therapy, chemotherapy at children with hyperactive reaction to Mantoux test (if it is caused by hyperactivity of immune system, but tubercular infection is not present). At prescription of test with tuberculin at children it is necessary to collect complete allergic anamnesis, to evaluate results of general analysis of blood, to take consultation of immunologist, allergist, in order to prevent occurrence serious allergic nosology, autoimmune processes at children. In need of examination to replace test with tuberculin for polymerase chain reaction.

Keywords: atopy, allergic reactions, a tuberculosis, tuberculin, immune system, immunoglobulins, autoimmune process, polymerase chain reaction, T - helpers, T - suppressors.

Введение

В последнее время аллергические заболевания встречаются с каждым годом все чаще и чаще во многих странах. Аллергическая нозология развивается в активном молодом возрасте, часто приводит к нарушению функций основных систем и при острой аллергической реакции может закончиться летальным исходом. По долгосрочному прогнозу МЗ РК, в 2025 году каждый третий житель Казахстана будет страдать от аллергических заболеваний. Такая закономерность наблюдается и в других странах. В Венгрии аллергические заболевания у детей составляют 33% от общей патологии. Число пациентов с бронхиальной астмой в Германии достигло 18%. Ученики школ США пропускают около 25% занятий из-за обострений аллергических заболеваний. Число пациентов с аллергическими дерматозами в Египте утроилось за последние 10 лет и составляет 12% населения. Результаты эпидемиологических исследований аллергических болезней в разных странах примерно равны – наблюдается рост аллергонозологий [1, 2].

Воспаление аллергического генеза рассматривается как изменения в иммунной системе под влиянием антигенной стимуляции с последующим развитием гиперчувствительности. Атопия является частью аллергических заболеваний, которые передаются по наследству; в этом случае развивается аллергическая реакция немедленного типа, которая сопровождается и зависит от повышенной концентрации IgE, и клинически проявляется аллергическим воспалением слизистой оболочки носа (ринит), глаз (конъюнктивит), бронхов (аст-

мой) и кожи (дерматитом) и нередко других органов [3–5].

Иммуноглобулины E большей частью синтезируются лимфоидной тканью легких и пищеварительного тракта; они являются гликопротеинами и отличаются от иммуноглобулинов других классов повышенным содержанием полисахаридов. Реакция Праунитц-Кюстнера используется для диагностики атопии. IgE фиксируются на тучных клетках и базофильных клетках с помощью Fc-фрагмента, который ингибирует взаимодействие аллергена с сенсибилизированными клетками. Данный факт уже используется в терапевтических целях. Уровень сывороточного IgE увеличивается при атопических заболеваниях: дерматит, ринит, поллиноз, астма. При этом уровень IgA снижается [6, 7].

Изменение иммуноглобулинов E при некоторых инфекциях остается в процессе изучения. Некоторые авторы считают, что образование антител класса E является широко распространенным явлением при инфекционных заболеваниях. Указывалось, что некоторые паразиты и гельминты также включают IgE-антитела к гельминтовым яйцам и личинкам, несмотря на преобладание Th2-зависимого ответа. Есть результаты научных исследований, что IgE, общие и антиген-специфические антитела играют определенную, но недостаточно определяемую роль в патогенезе лейшманиоза, токсоплазмоза, малярии, менингита и геморрагической лихорадки [8–10].

Известны работы, в которых представлены данные о наличии антигенспецифического IgE у пациентов с туберкулезом. После успешного лечения их уровни у пациентов с туберкулезом зна-

чительно снизились. При этом уровни IgE в крови находились в определенной связи с выраженностью гиперчувствительности замедленного типа к туберкулину. Отмечалось, что после перенесенного инфекционного процесса количество клеток, синтезирующих IgE, увеличивается в селезенке. Данный факт закладывает основу для взаимного влияния инфекций на атопию или наоборот. Вопрос о возможном синергизме или антагонизме этих двух патологий уже обсуждался в специальной литературе в течение нескольких лет [11–13].

Клинические и эпидемиологические исследования показали, что стимуляция иммунной системы некоторыми продуктами жизнедеятельности микроорганизмов может привести к профилактике или лечению аллергических заболеваний. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии поставила цель в 2001 г. изучить влияние следующих продуктов жизнедеятельности микроорганизмов на аллергию: бактериальные экстракты, пробиотики, микобактерии, олигонуклеотиды, липополисахариды, полученные из микробных молекул.

Проанализируем последние данные по лечению бактериальными экстрактами. Использовались экстракты патогенных микробов, большинство из которых вызывали заболевания верхних и нижних дыхательных путей, а также мочевыводящих путей; бактериолизаты вводились перорально и подкожно. У людей бактериальный экстракт полости рта увеличивал уровни альфа-интерферона, IgA и IL-2, а общий IgG в бронхоальвеолярном лаваже увеличивал количество молекул, специфические антитела к микро-

бам в лизате, уменьшал уровень IgE. Оральный и подкожный прием бактериальных аллергенов определяют как иммуномодулятор иммунной системы организма «хозяина»; он усиливает устойчивость дыхательных путей к бактериям и, следовательно, лечит или предотвращает бактериальную инфекцию. Уровень специфических IgE-антител снижается после лечения [14, 15].

Микобактерии широко распространены в окружающей среде и включают более 80 типов (в почве и воде). Некоторые из них, такие как БЦЖ, используются в иммуностимуляции человека, но не для лечения атопии. Непатогенные микобактерии предлагаются для профилактики и лечения атопических заболеваний. Большая популяция МБТ нарушает баланс в иммунной защите: количество Т-супрессоров (CD8+) растет, иммунологическая активность Т-хелперов (CD4+) падает. Сначала резко усиливается, а затем ослабевает ГЗТ к антигенам МБТ. Воспалительная реакция приобретает распространенный характер. Повышается проницаемость сосудистой стенки, в ткани поступают белки плазмы, лейкоциты и моноциты. Формируются туберкулезные гранулемы, в которых преобладает казеозный некроз. Усиливается инфильтрация наружного слоя полинуклеарными лейкоцитами, макрофагами и лимфоидными клетками. Отдельные гранулемы сливаются, общий объем туберкулезного поражения увеличивается. Первичное инфицирование трансформируется в клинически выраженный туберкулез. Было доказано, что микобактерии задерживают образование Th-2 цитокинов, уменьшают синтез человеческих сывороточных IL-4 и IL-5 клетками селезенки, способствуют реакции Th1 и предотвращению атопии. Назначение сапрофитных микобактерий детям приводит к предотвращению атопии. Что касается действий сапрофитных штаммов микро-

бактерий при лечении аллергических заболеваний, то имеются противоречивые данные, как положительные, так и отрицательные. Таким образом, «гигиеническая гипотеза» требует дальнейших исследований. Сущность аллергии при туберкулезе давно интересует исследователей. Еще в 1891 г. Р. Кох описал отличие реакций организма на первичное и повторное проникновение микобактерий туберкулеза. Сущность классического феномена Коха: у здоровых морских свинок подкожное введение МБТ вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается генерализацией инфекции; у инфицированных животных повторное введение МБТ уже через несколько часов вызывает местное воспаление, быструю язву, заживает через несколько дней [16, 17].

Ведущая роль в сопротивляемости организма туберкулезу отводится приобретенному клеточному иммунитету. В его основе лежат активация макрофагов и эффекторное воздействие их на Т-лимфоциты. Макрофаги, фагоцитировавшие МБТ, экспрессируют на своей поверхности антигены микобактериальных клеток в виде пептидов, и выделяют ферменты – медиаторы (интерлейкин-1), активирующие Т-лимфоциты. Т-лимфоциты в свою очередь выделяют медиаторы – лимфокины (интерлейкин-2), которые активируют миграцию макрофагов, их ферментативную активность в отношении МБТ. Выделяемые макрофагами медиаторы активируют и В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулинов. Однако накопление в крови того или иного класса иммуноглобулинов не стимулирует иммунный ответ. Среди Т-лимфоцитов существуют популяции клеток с различным функциональным значением в иммунном ответе макрофагов. Т-хелперы активируют макрофаги, Т-супрессоры их угнетают. Часть иммунных лимфоцитов

(Т-киллеры) совместно с макрофагами обеспечивают развитие ГЗТ – одного из основных феноменов клеточного противотуберкулезного иммунитета. К ГЗТ относят все реакции взаимодействия клеток с антигенами микобактерий. Для выявления ГЗТ в иммунологии применяют реакцию бласт-трансформации лимфоцитов, торможения миграции лейкоцитов и др. В широкой практике для выявления ГЗТ используют туберкулиновые пробы. Уменьшение инфекций до туберкулеза приводит к росту атопии, тогда как сильная иммунизация БЦЖ связана с увеличением клеток Th-1, которая приводит к предотвращению атопии. Предлагается стратегия использования мощных вакцин для профилактики астмы и других инфекций в раннем детстве. В Японии проводились исследования относительно взаимосвязи замедленной гиперчувствительности к туберкулезу и атопии (немедленная реакция); известно, что микобактерии туберкулеза вызывают сильную реакцию Th-1, лимфоцитов. Симптомы атопии были значительно более частыми в группе с положительными реакциями на туберкулез. Считается, что туберкулез препятствует развитию заболеваний атопического генеза. Последствия прошлых инфекций и вакцинации на атопии в работах исследователей часто являлись диаметрально противоположными. Мы также изучали распространенность атопических заболеваний в туберкулезной больнице. Среди пациентов с туберкулезом легких количество пациентов с атопией не превышало 20,7% [18].

Другая картина складывалась при изучении атопических заболеваний среди пациентов с прошлыми историями болезни Боткина (гепатит А и В). Их количество было почти в два раза выше, чем в терапевтических, ревматологических и туберкулезных отделениях. Мы можем

предположить, что вирусная инфекция способствует развитию atopических заболеваний.

Таким образом, влияние различных инфекционных и аутоиммунных заболеваний, а также профилактических вакцин на atopии является разнонаправленным; они либо стимулируют, либо сдерживают аллергическую реакцию. Таким образом, профилактика нежелательных поствакцинальных реакций у детей с atopическим анамнезом должна складываться из мероприятий, включающих режим антигенного щажения, индивидуальной коррекции графика иммунизации, а также превентивной фармакотерапии, в том числе H1-антигистаминным препаратом. При выборе конкретного препарата следует руководствоваться данными о дополнительных противоаллергических эффектах препаратов, а также результатами их сравнительного изучения [19–21].

Данные исследования не были подтверждены работами шведских ученых. У детей, вакцинированных БЦЖ, не было значительного снижения аллергии, чем у невакцинированных. ПЧСТ при туберкулезе – тимус-зависимый иммунологический феномен, который является специфическим. Главными клетками-эффекторами ПЧСТ являются Т-лимфоциты, кооперируются с В-клетками и макрофагами. Доказательством роли Т-лимфоцитов в реализации устойчивости к МБТ есть возможность пассивного переноса ПЧСТ от сенсibilизированных животных intactным. Считают, что развитие иммунитета при туберкулезе взаимосвязано с функцией Т-хелперов 1-го типа и синтезом определенного профиля цитокинов – интерлейкином-2 (ИЛ), интерфероном-у, ИЛ-12. Это определяет главную роль в иммунитете ПЧСТ. Однако нельзя отрицать и роли Т-хелперов 2-го типа, синтезирующих другие цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13) и усиливающих антителообразования

(синтез специфических антител). Эти типы иммунного ответа находятся во взаимной конкуренции, но не исключено их совместное участие в реализации специфического ответа на МБТ.

В данное время проводится диагностика туберкулеза у детей – проба Манту туберкулином.

В 1890 г. немецкий ученый Роберт Кох сообщил об открытии туберкулина. В 1907 г. австрийский педиатр Клеменс Пирке обосновал специфичность туберкулиновой пробы и ввел в медицину понятие аллергия и *скарификационная кожная проба*. Через год Шарль Манту предложил применять туберкулин *внутрикожно* с диагностической целью. Этот метод получил в медицине общее признание как наиболее точный.

До недавнего времени применяли различные разведения АТК (нем. *Alt Tuberculin Koch*, старый туберкулин Коха), содержащего лишь продукты жизнедеятельности туберкулезных бактерий, элементы из микробных клеток и часть питательной среды. В данное время используют следующий состав: фосфатно-буферный раствор – 0,85%, стабилизатор – 0,005% Твин-80 (Е433), консервант – 0,01% хинозол (гидроксихинолин сульфат). В 0,1мл содержится 2ТЕ (туберкулиновые единицы), равные 0,00012 мг сухого препарата.

У детей иногда возникают аллергические реакции на прививку Манту. Причиной тому является индивидуальная непереносимость компонентов препарата или наследственная предрасположенность. Зачастую виновником аллергии является фенол, который входит в состав прививки. Это вещество токсично, но в малых дозах не приносит вреда. Бывают случаи, когда у ребенка наблюдается непереносимость фенола, тогда и возникают аллергические реакции. В любом случае необходимо проконсультироваться со специалистом, когда проба Манту дала аллергическую реакцию организма.

Профессор В.А. Фрадкин убежден, что проба Манту не является достоверным показателем диагностики туберкулеза, связывая это с составом раствора, используемым для диагностики, вследствие чего часто отмечается ложноположительная реакция на проведенную пробу.

Оценивается проба Манту по измерению папулы линейкой. При повышенном показателе выше 17 мм считается гиперактивной. При повышении результата пациента отправляют на консультацию к фтизиатру, назначают для профилактики курс химиотерапии противотуберкулезными препаратами на 3-4 месяца. Препараты достаточно токсичные, поэтому прежде чем назначить такой серьезный комплекс лечения для малышей (воздействие на желудочно-кишечный тракт, почки и другие системы), необходимо обосновать данную терапию, проведя дополнительно обследование, чем позже лечить осложнения после интенсивного воздействия лекарственных препаратов на организм. Для назначения серьезной терапии необходима достоверная диагностика.

Цель исследования

Целью работы являлась оценка иммунных показателей у детей с результатами пробы Манту более 17 мм (гиперэргия).

Материалы и методы

В 2017-2018 гг. мы проводили обследование детей в возрасте 6-7 лет после пробы Манту с гиперактивной реакцией (проба более 17 мм) в поликлиниках, медицинских центрах г. Алматы и Алматинской области. Лабораторные обследования проводились в центрах «Иммунотест», «Т-хелпер», «Олимп».

Количество детей 50 человек: 40% (20) мальчики, 60% (30) девочки в возрасте 6-7 лет. По результатам собрана следующая информация: в анамнезе у пациентов наследственность (аллергоанамнез) отягощена у 30%

(15). Анамнез питания детей до 1 года – грудное или искусственное (детские смеси), так как для развития иммунной системы у детей помощником является иммуноглобулин А, содержащийся в грудном молоке: грудное вскармливание было у 36% (18), смешанное питание (грудное+детские смеси) – у 10% (5), вскармливание детскими смесями – у 54% (27). В возрасте до 3 лет дети из обследуемой группы имели проявления атопического дерматита – оральная аллергия, высыпания на щеках у 12% (6 человек), инсектная аллергия – у 16% (8 человек), проявляется отеком в месте укуса насекомым.

Анализировались лабораторные исследования: общий анализ крови (развернутый – оценка лейкоцитограммы), риноцитограмма, иммуноглобулин Е, иммуноглобулин А, CD4, CD8 и соотношение CD4/CD8, НСТ-тест (оценка состояния активности фагоцитоза), циркулирующие иммунные комплексы, показатели IL-4 и IL-5, IL-13 (участвующие в развитии аллергического механизма). Проводилась ПЦР на туберкулез для подтверждения наличия микобактерии туберкулеза.

Результаты и обсуждение

Результаты общего анализа крови: повышение лимфоцитов у 80% (40), эозинофилы у 65% (32), риноцитограмма – повышены нейтрофилы у 90% (45), эозинофилы в поле зрения обнаружены у 85% (42), что подтверждает готовность к гиперчувствительности замедленного типа. Лабораторные обследования показывают следующее: IL-4 повышено у 30% (15), снижено – у 10 (5), IL-5 повышено у 75% (38), IL-13 повышено у 40% (20), CD4 повышено у 15% (8), CD8 повышено у 20% (10) и соотношение CD4/CD8 нарушено у 30% (15). Это говорит об антагонизме и синергизме в работе иммунной системы (модуля развития местной реакции),

ЦИК повышены у одного мальчика (в анамнезе частые ангины). Рекомендовано дальнейшее обследование у ревматолога (для исключения аутоиммунного миокардита), показатели гуморального иммунитета: иммуноглобулин Е общий повышен у 70% (35), иммуноглобулин А общий снижен у 20% (10). НСТ-тест – снижен фагоцитоз у 95% (48). ПЦР на туберкулез положительный результат у одного ребенка – мальчик 6 лет.

Даже в странах, где актуальность туберкулеза невелика, например, в США и Франции, проба Манту применяется довольно активно для выявления инфицированных туберкулезом в группах высокого риска. При выборе конкретного препарата следует руководствоваться данными о дополнительных противоаллергических эффектах препаратов, а также результатами их сравнительного изучения. При проведении пробы Манту на фоне приема антигистаминных препаратов результаты пробы будут недостоверными.

Результаты клинических и эпидемиологических исследований показали, что стимуляция иммунной системы некоторыми продуктами жизнедеятельности микроорганизмов может привести к профилактике или лечению аллергических заболеваний. Подводя итоги проведенного анализа состояния детей с гиперактивной пробой Манту (более 17 мм), можно остановиться на том, что положительную реакцию нужно оценивать с нескольких сторон: туберкулезная инфекция, либо аллергический или аутоиммунный процесс.

Известно, что специфические противотуберкулезные антитела способны усиливать фагоцитоз. Таким образом, преимущественно клеточный характер противотуберкулезного иммунитета дополняется гуморальным звеном, который определяет кооперацию Т-, В-лимфоцитов и фагоцитирующих клеток, но индивидуально у каждого ребенка при проведе-

нии пробы Манту иммунный ответ может быть разным.

Обязательно нужно помнить при назначении туберкулиновой пробы абсолютные противопоказания: кожные заболевания, острые и хронические инфекционные и соматические заболевания в стадии обострения (проба Манту ставится через 1 месяц после исчезновения всех клинических симптомов или сразу после снятия карантина), аллергические состояния, эпилепсия. Не допускается проведение пробы в тех коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям. Проба Манту ставится через 1 месяц после исчезновения всех клинических симптомов или сразу после снятия карантина. Ввиду того что вырабатываемый в результате прививок иммунитет может повлиять на результат пробы Манту, ее проведение нельзя осуществлять в один день с другими прививками. В противном случае увеличивается риск ложноположительных реакций.

Заключение

Анализируя и суммируя результаты проведенных обследований у детей с гиперактивной реакцией на пробу Манту (более 17 мм) в возрасте 6-7 лет, можно сказать, что есть различные взаимодействия инфекции на атопии. Вопрос о возможном синергизме или антагонизме этих двух патологий уже обсуждался нескольких лет. В исследуемой нами группе в анамнезе на грудном вскармливании были 36%. Лабораторное обследование показывает в общем анализе крови повышение лимфоцитов, эозинофилов, риноцитограмма – повышение нейтрофилов и эозинофилов. Иммунологическое обследование иммунной системы показывает готовность к аллергической реакции (немедленного и замедленного типа: повышение IL-4, IL-5 IL-13, иммуноглобулина Е, нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (CD4/CD8), снижение показателя НСТ-теста. У одного ребенка,

мальчик, повышены циркулирующие иммунные комплексы (аутоиммунный процесс иммунной системы). Проводилась ПЦР на туберкулез, которая подтвердилась у одного ребенка из всей группы (50 детей!!!). В наше время меняется образ жизни, меняется окружающая среда, меняются продукты питания, моющие средства уже совершенно другие, соответственно этому наш организм также меняется, адаптируется к новому (эндокринная, нервная, иммунная система). Задача врача – помочь человеку (взрослый или детский организм) адаптироваться к окру-

жающей среде без осложнений для работы основных систем человека.

Исходя из этого мы рекомендуем следующее:

- 1) при назначении пробы Манту ребенку собирать полный аллергоанамнез, оценивать результаты общего анализа крови;
- 2) назначать консультации иммунолога, аллерголога детей перед предстоящей пробой Манту и другими вакцинами для исключения аллергической и аутоиммунной предрасположенности организма ребенка;

- 3) учитывая серьезную нагрузку на иммунную систему детей – развитие приобретенного (адаптивного) иммунитета – использовать наиболее безопасную и достоверную методику обследования иммунной, эндокринной, нервной и других систем организма;
- 4) проводить обследование на туберкулез у детей на ПЦР (достоверно и безопасно);
- 5) при положительном показателе ПЦР на туберкулез обратиться за консультацией к фтизиатру и провести дополнительные обследования. ■

Список литературы

1. Адо А.Д. Общая аллергология. – М.: Медицина, 1978.
2. Беклемишев Н.Д. Т-хелпер 2 – ключевая клетка прометаболического иммунитета и реакции аллергии немедленного типа. Иммунология. – 1995; 3: 4–8.
3. Беклемишев Н.Д., Мошквич В.С., Суходоева Г.С. Иммуноterapia при аллергии к микробам. – Алматы: Наука, 1980.
4. Бережная Н.М., Ялкуп С.И. Биологическая роль иммуноглобулина Е. – Киев: Наукова Думка, 1983.
5. Вершигора А.Е. Основы иммунологии. – Киев: Выща школа, 1980.
6. Генис Д.Е. Медицинская паразитология. – М.: Медицина, 1979.
7. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. Медицинская иммунология. – 2002; 4 (4–5): 515–530.
8. Гушин И.О. Немедленная аллергия клетки. – М.: Медицина, 1976.
9. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. Аллергология и иммунология. – 2003; №2 (4): 5–14.
10. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2015. – 328 с.
11. Bloch P., Simonen P. Antibody responses in relation to infectio status. Am. I. Trop. Med. Hyd. – 1998; 59: 978–984.
12. Bodner C., Godden D. Family size, childhood infectin and atopic diseases. Thorax. – 1998; 53: 28–32.
13. Lilija G. Influence of maternal infection with viral agents during pregnancy on fetal IgE production. Allergy. – 1997; 52: 978–984.
14. Moshkevich V.S. Local immunotherapy in chronic allergic rhinitis and bronchial asthma with bacterial allergen aerosol. Allergol. Ei Jmmunopathol. – 1986; 14 (4): 277–285.
15. Sidorchuk A., Sladarde F. Epstein – Barr virus infection and development of allergy in children. XXII Congress of EAACI, Abstract Book. – 2003. – P. 65.
16. Shizakawa T. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. Science. – 1997; 275: 77–79.
17. Sidorchuk A., Sladarde F. Epstein – Barr virus infection and development of allergy in children 22 Congress of EAACI, Abstract book. – 2003. – P. 65.
18. Wang C.C., Rook G.A. Inhibition of an established allergic response to Mycobacterium vaccine Immunol. – 1998; 93: 307–313.
19. Костинов М.П., Магаршак О.О. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. – М., 2000.
20. Царькова С.А., Старцева Е.П. Сравнительная оценка эффективности антигистаминных препаратов в профилактике поствакцинальных реакций у детей с аллергическими заболеваниями. Аллергология. – 1998. – №4. – С. 24–25.
21. Nagai H., Teramachi H., Tuchiya T. Recent advances in the development of anti-allergic drugs. Allergology Int. – 2006. – V. 55 (1). – P. 35–42.

УДК 615.37:616.24-022

Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей



Ф.С. Харламова¹ – д.м.н., профессор, В.Ф. Учайкин¹, С.Л. Бевза¹, Ф.И. Ершов², В.Г. Нестеренко², Э.М. Сергеева², Т.П. Легкова³, Л.И. Фельдфикс³

¹ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

² ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва

³ Морозовская детская клиническая больница, г. Москва

В статье представлены результаты оценки клинической эффективности и безопасности индуктора интерферона Кагоцела в таблетках 0,012 г в слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях со стенозирующим ларинготрахеитом у 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет. Показана высокая клинико-иммунологическая эффективность препарата, способствующего сокращению продолжительности симптомов болезни, улучшению показателей исходно низкого уровня интерферонообразования у детей при гриппе и ОРВИ, а также безопасность его применения у детей.

Ключевые слова: Кагоцел, дети, ОРВИ, грипп, стенозирующий ларинготрахеит.

F.S. Kharlamova¹, V.F. Uchaikin¹, S.L. Bevza¹, F.I. Ershov², V.G. Nesterenko², E.M. Sergeeva², T.P. Legkova³, L.I. Feldfiks³

¹ Russian State Medical University of Ministry of Health Service, Moscow

² GOU VPO (State Educational Institution of High Medical Education) Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei of Russian Academy of Medical Sciences, GU (State institution), Moscow

³ Children Clinical Hospital named after Morozov, Moscow

Clinical efficacy of Kagocel in treatment for acute respiratory virus infections (ARVI) in children with constrictive laryngotracheitis

In this article the authors demonstrate the results of assessment of clinical efficacy and safety of interferon inductor Kagocel in tablets with dosage of 0,012 g. These results were received in blind randomized placebo-controlled study with the participation of 60 children at the age from 6 to 13 years with influenza and other acute respiratory viral infections with constrictive laryngotracheitis. The study also showed a high clinic-immunological efficacy of medication, which promoted the decrease of duration of symptoms of the disease, improvement of figures of initially poor elaboration of interferons in children with influenza and ARVI and also the safety of its usage in children.

Keywords: Kagocel, children, acute respiratory virus infections (ARVI), influenza, constrictive laryngotracheitis.

В структуре детской инфекционной заболеваемости ОРВИ составляют не менее 90%. Многие дети болеют ОРЗ практически ежемесячно, составляя группу так называемых «часто болеющих детей». Особую опасность представляет гриппозная инфекция, которая характеризуется тяжелым течением, особенно у детей, высоким риском развития осложнений в любые сроки от начала болезни, что выдвигает грипп в число наиболее актуальных проблем педиатрии.

В результате повторных ОРЗ формируются различные нарушения в иммунной системе, проявляющиеся гиперсенсibilизацией, формированием аллергических состояний и пр.

У детей с предрасположенностью к аллергии или атопии ОРВИ нередко сопровождаются обструкцией дыхательных путей в форме крупа, обструктивного бронхита и др. Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ способствуют снижению функциональной активности иммунитета, важной состав-

ляющей которого является система интерферона [1–4].

С учетом высказанных положений одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей следует считать поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка. Согласно предъявляемым требованиям, этиотропные препараты должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной

защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Сегодня в ряду иммуномодулирующих препаратов с доказанной высокой эффективностью в лечении и профилактике ОРЗ ведущее место заняли индукторы эндогенного интерферона – поколение препаратов универсально широкого спектра действия (арбидол, амиксин, неовир, циклоферон и др.) [5].

При применении индукторов эндогенно индуцированные интерфероны образуются индивидуально у каждого человека именно в том количестве, которое необходимо терапевтически для подавления конкретного возбудителя или достижения профилактических эффектов. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [6].

Эндогенные интерфероны у большинства вирусов не вызывают резистентности. Однако к индукторам интерферона возможно развитие резистентности у организмов и клеток, которые этот интерферон вырабатывают.

Для отечественного индуктора интерферона Кагоцела не характерно развитие резистентности. Препарат хорошо зарекомендовал себя в ряде экспериментальных и клинических исследований у взрослых при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а также при лечении рецидивирующей герпетической инфекции (в 2000–2003 гг.) на базе НИИ гриппа РАМН, СПб.; НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва, и ВМА им. С.М. Кирова, СПб. [7, 8].

Кроме того, в ходе ряда исследований было отмечено, что Кагоцел не обладает токсичностью даже при применении в культуре клеток человека в очень высоких дозах [9].

Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемых из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза [10].

Кагоцел вызывает синтез эндогенных ИНФ- α , - β и - γ в близких к физиологическим титрах с пиком активности через 24–48 часов с последующей циркуляцией более 5 дней. Кагоцел – растворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника, безопасен, нетоксичен, без побочных эффектов [11].

Торговое (патентованное) название препарата – Кагоцел (Kagocel) (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер – Р №002027/01 – 19.11.2007).

Лекарственная форма: таблетки массой 100 мг, содержащие активного вещества – 12 мг, в упаковке 10 таблеток.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное и иммуномодулирующее средство.

Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы Кагоцела титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов.

Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме внутрь Кагоцела не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови продукция интерферона достигает высоких значений лишь через 48 часов после приема Кагоцела, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 часа.

Кагоцел хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками (аддитивный эффект).

Перечисленные свойства Кагоцела явились основанием для воз-

можного его применения у детей.

Целью настоящей работы являлась оценка клинической эффективности и безопасности Кагоцела в таблетках 0,012 г в слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях со стенозирующим ларинготрахеитом у детей.

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 60 детей в возрасте от 6 до 13 лет, у которых на момент поступления были клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1 степени – у 50, 2 степени – у 8 детей; у 2 детей – ларингит без признаков стеноза и у 3 – со стенозом гортани и признаками бронхообструкции.

Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: основная (группа I) и сравнения (группа II), по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.

В первой группе детей в возрасте от 6 до 10 лет было – 29; с 11 до 13 лет – 1; девочек – 9, мальчиков – 21. Стеноз гортани 1 степени был у 25 больных, из них у 2 сочетался с явлениями бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 3 больных и у 2 детей были только симптомы ларингита без стеноза. Из сопутствующей патологии хронический пиелонефрит был у 1; atopический дерматит – у 1; гипотонусная дисфония – у 1 больного.

Во второй группе в возрасте от 6 до 10 лет было 27 детей и от 11 до 13 лет – 3; девочек – 11, мальчиков – 19. Проявления стеноза гортани 1 степени были у 25 больных, из них у одного с признаками бронхообструкции; 2 степень стеноза гортани была у 5 детей. Сопутствовали: хронический тонзиллит – у 1, аденоидит – у 1 и atopический дерматит – у 1 больного.

Согласно критериям, в исследование включали больных от 6 до 15 лет с острыми респираторными вирусными заболеваниями, имевших выраженные клинические симптомы заболевания (кашель, ринит, шумное стенотическое дыхание, изменение тембра голоса, симптомы интоксикации) не позднее 48 часов с момента начала заболевания.

Критериями исключения были: участие пациентов в других кли-

нических испытаниях в течение 4-х недель до настоящего исследования или одновременное участие в другом клиническом исследовании; больные с повышенной чувствительностью к любому из компонентов препарата Кагоцел; больные, страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими заболе-

ваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могут повлиять на результаты исследования; дети, получающие лечение какими-либо другими иммуномодуляторами в течение 28 дней, предшествующих 1 дню исследования; отказ пациента участвовать в клиническом испытании.

Кагоцел и Плацебо были зашифрованы в названия «Препарат №1» и «Препарат №2», соответственно.

Таблица 1. Этиология моноинфекции

Этиология	Грипп	Парагрипп	РС-инфекция	Аденовирусная инфекция
Количество больных в %	6,7	33,3	10	16,7

Таблица 2. Этиология микст инфекции

Этиология	Парагрипп + РС-инфекция	Адено-вир. + РС-инфекция	Парагрипп + Адено	Грипп + Адено	РС + микопл.	Грипп + микопл.	Парагрипп + микопл.
Количество больных в %	6,7	3,3	11,7	1,66	1,66	1,66	1,66

Таблица 3. Динамика показателей периферической крови при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом

Показатель (норма)	До лечения	После лечения
Гемоглобин, 130–160 г/л	133,2±7,03	134,2±8,4
Лейкоциты, (4–9)×10 ⁹	8,56±2,3	7,44±2,54*
– палочкоядерные, 1–6%	3,9±3,8	2,3±1,2
– сегментоядерные, 47–72%	64,18±12,42	47,82±7,2**
Эозинофилы, 0,5–5,0%	0,76±1,23	3,69±3,40*
Лимфоциты, 19–37%	28,46±14,39	38,62±10,54*
Моноциты, 3–11%	8,23±6,03	8,077±3,25
СОЭ, 2–15 мм/час	16,85±9,37	13,92±7,32

* – p<0,05; ** – p<0,001.

Таблица 4. Продолжительность симптомов ОРВИ на фоне лечения Кагоцелом и плацебо (n=60)

Симптомы	Длительность в днях (M±m)	
	Кагоцел (n=30)	Плацебо (n=30)
Лихорадка	1,8±0,8	3,5±0,7
Интоксикация	0,8±1,46	2,7±1,38
Стеноз гортани	1,1±0,06	1,3±0,1
Ларингит	1,4±0,8	3,8±0,6
Сухой кашель	1,2±0,6	2,4±0,5
Фаринготонзиллит	4,2±1,8	6,9±0,9
Ринит	3,5±0,3	4,6±0,6
ИНФ-альфа		
До лечения/после лечения	36±2,6/44±3,5	32±2,4/36±2,8
ИНФ-гамма		
До лечения/после лечения	5,6±1,8/10,4±1,64	8±1,4/10,6±2,0
Койко-дни	4,6±0,4	6,7±0,8

Различия достоверны: * – p<0,05; ** – p<0,001.

Больные первой группы получали Кагоцел по 1 таблетке три раза в день в течение первых 2-х дней, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение последующих 2-х дней. Суммарная доза препарата на 1 пациента за 4 дня составляла 120 мг (10 таблеток), больные второй группы получали плацебо в течение 4 дней.

Все пациенты, независимо от группы, получали симптоматическое лечение в полном объеме (ингаляции, микстура от кашля, капли в нос, жаропонижающие и десенсибилизирующие средства), за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

У всех участников исследования в 1-й день (до лечения) и на 5-й (после лечения) проводились: общий анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; определение интерферонового статуса: способность к продукции интерферона- α , способность к продукции интерферона- γ , уровень циркулирующего интерферона, уровень спонтанной продукции интерферона (у 20 детей); вирусологические исследования (РИФ проводились у всех больных при включении в исследование до назначения терапии, т.е. в первый день, а РНИФ – определение IgM к респираторным вирусам – 5–6 дня от начала заболевания у 20 больных).

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты, длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались: сроки нормализации температуры и исчезновение симптомов токсикоза (интоксикации); сроки обратного развития катаральных симптомов; возникновение осложнений в процессе лечения; динамика показателей интерферонового статуса, клинических анализов крови, мочи и биохимических тестов.

Критериями балльной оценки эффективности Кагоцела были:

1) «отличная» – при улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и выраженных явлений со стороны

дыхательных путей и ротоглотки сразу после отмены препарата;

2) «хорошая» – при улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и катаральных явлений спустя 2–3 дня после отмены Кагоцела;

3) «удовлетворительная» – при улучшении общего состояния и исчезновении симптомов респираторного заболевания более чем через 4–5 дней после отмены терапии Кагоцелом;

4) «нет эффекта» – при отсутствии динамики вышеперечисленных симптомов к 7 дню болезни на фоне приема препарата.

В показателях безопасности учитывалась вероятность нежелательных явлений; изменения количества эритроцитов и нейтрофилов периферической крови; повышения уровня печеночных ферментов.

Результаты и их обсуждение

Этиология заболевания была расшифрована в РИФ и РНИФ у 57 (95%) больных, среди них у 40 (66,7%) выявлялась моноинфекция: парагрипп – у 20 (33,3%), грипп – у 4 (6,7%), аденовирусная инфекция – у 10 (17%), респираторно-синцитиальная (РС) инфекция – у 6 (10%); у 17 (28,3%) больных диагностирована микст инфекция: парагрипп + аденовирусная – у 7 (13%), парагрипп + РСВ – у 4 (6,7%), адено + РС-инфекция – у 2 (3,3%), грипп + микоплазменная инфекция – у 1 (1,66%), РС + микоплазменная инфекция – у 1 (1,66%), парагрипп + микоплазменная инфекция у 1 (1,66%), грипп + аденовирусная инфекция – у 1 (1,66%). У 3 больных (5%) этиология заболевания не была расшифрована (табл. 1, 2). У 5 больных основной группы и 2 больных в группе сравнения выявлялись в РНИФ антитела класса IgM к *Mс. pneumoniae*, что свидетельствовало о наличии у больных микоплазменной инфекции. У одного пациента основной группы были выявлены антитела к *Chl. pneumoniae* класса IgM.

В клинической картине у больных с гриппом преобладали

симптомы интоксикации и гипертермии – до 39–40 °С, стеноз гортани 2 степени был у половины больных, а в периферической крови была более выражена лейкопения на фоне высоких величин СОЭ, что определило в первой группе больных (отобранных по случайному признаку) более высокие исходные показатели СОЭ (табл. 3).

У всех больных парагриппом преобладали явления ларингита и стеноза гортани на фоне слабо или умеренно выраженных симптомов интоксикации и лихорадки.

У больных с аденовирусной инфекцией ведущими симптомами были явления фаринготонзиллита, ринита, аденоидита, сочетавшегося у одного больного с отитом, только у половины больных выявлялись слабо выраженные проявления конъюнктивита. У 2 больных этой подгруппы стеноз гортани 1 степени сочетался с бронхообструкцией.

В подгруппе больных с РС-инфекцией выраженными были только симптомы стенозирующего ларинготрахеита без признаков бронхообструкции на фоне умеренных симптомов интоксикации.

Среди детей с микст инфекцией обращали на себя внимание 2 больных – один ребенок с гриппом, другой – с парагриппом, у которых заболевание сочеталось с микоплазменной инфекцией. У этих больных сохранялись упорный кашель и субфебрилитет.

Клиническую эффективность Кагоцела мы оценивали по результатам обследования I группы больных в целом, не разделяя ее на подгруппы, в соответствии с установленной этиологией, ввиду их малочисленности. У больных, получавших Кагоцел, симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 5 дню терапии у 28 (93,4%) больных, продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем $1,8 \pm 0,8$, а интоксикации – $0,8 \pm 1,46$ дней, $p < 0,05$. У 2 больных сохранялась субфебрильная лихорадка в эти же сроки, которую связывали с текущим микоплазмозом, по поводу которого был назначен сумамед. У получавших

пациенты симптомы интоксикации сохранялись до 5 дня терапии у 10% больных, при средней их продолжительности до $2,7 \pm 1,38$, а лихорадки – до $3,5 \pm 0,7$ дней ($p < 0,05$), (табл. 4, рис. 1).

Симптомы фарингитогонзиллита выявлялись у 5 больных основной группы и у 5 больных группы сравнения. У леченных Кагоцелом все указанные симптомы полностью исчезали к 7 дню у 75% больных, при средней их продолжительности $4,2 \pm 1,8$ дня; у получавших плацебо сохранялись на 7 день терапии у 40% больных и купировались в среднем спустя $6,9 \pm 0,9$ дней ($p < 0,05$), (табл. 4, рис. 2).

Симптомы стеноза гортани у получавших Кагоцел купировались ко 2 дню терапии у 100% больных, при средней продолжительности $1,1 \pm 0,06$ дня, а на фоне плацебо на 2 день сохранялись у 10%, при средней продолжитель-

ности $1,3 \pm 0,1$ дня (табл. 4, рис. 3). Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших Кагоцел, в среднем спустя $1,4 \pm 0,8$ дня, в сравнении с получавшими плацебо, у которых таковые купировались в среднем к $3,8 \pm 0,6$ дню ($p < 0,05$).

Симптомы ринита исчезали быстрее в группе детей, получавших Кагоцел, что в среднем составляло $3,5 \pm 0,3$ дней, а у получавших плацебо – $4,6 \pm 0,6$ дней (табл. 4).

Достоверно различался темп появления продуктивного влажного кашля с отхождением мокроты. У больных на фоне приема Кагоцела исчезновение сухого кашля наступало в 2 раза быстрее, в сравнении с получавшими плацебо, что составило $1,2 \pm 0,6$ дня против $2,4 \pm 0,5$ дня соответственно, $p < 0,001$ (табл. 4, рис. 4).

На фоне терапии Кагоцелом отмечено достоверное нарастание (в

1,5–2 раза) уровней эндогенных α - и γ -интерферонов. В то же время в контрольной группе достоверной динамики этих показателей не выявлено (табл. 4).

В процессе терапии у всех больных отмечена хорошая переносимость Кагоцела при отсутствии побочных реакций, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в показателях периферической крови, общего анализа мочи и биохимических исследований крови в динамике наблюдения (табл. 3, 5).

На фоне терапии Кагоцелом количество койко-дней достоверно сокращалось в сравнении с таковой на плацебо и составило в среднем $4,6 \pm 0,4$ дня против $6,7 \pm 0,8$ дней соответственно, ($p < 0,05$), (табл. 4).

Выбывших из исследования в обеих группах наблюдения не было зарегистрировано.

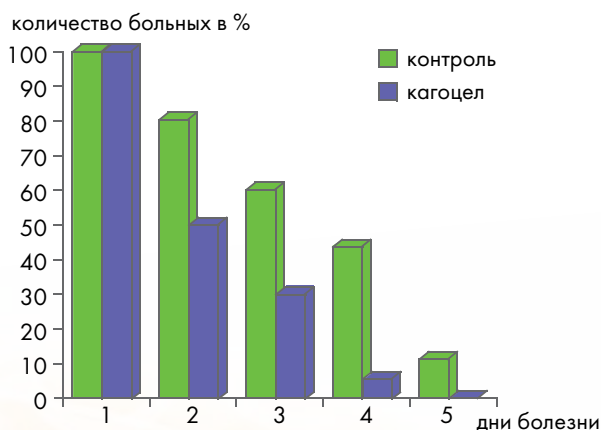


Рисунок 1. Динамика симптомов лихорадки и интоксикации

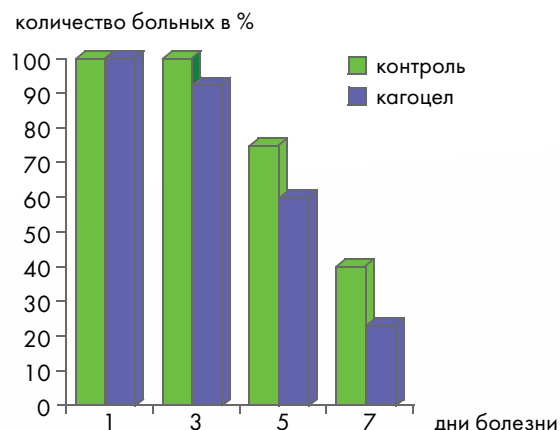


Рисунок 2. Динамика катаральных явлений в ротоглотке

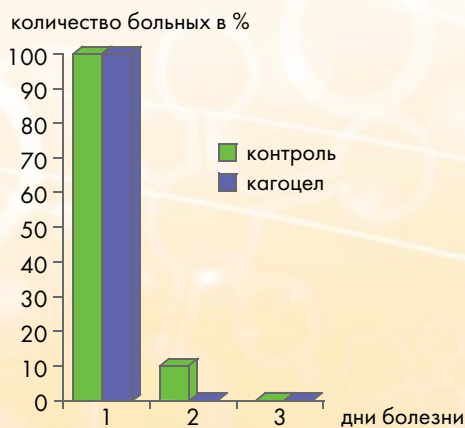


Рисунок 3. Динамика симптомов стенозирующего ларинготрахеита

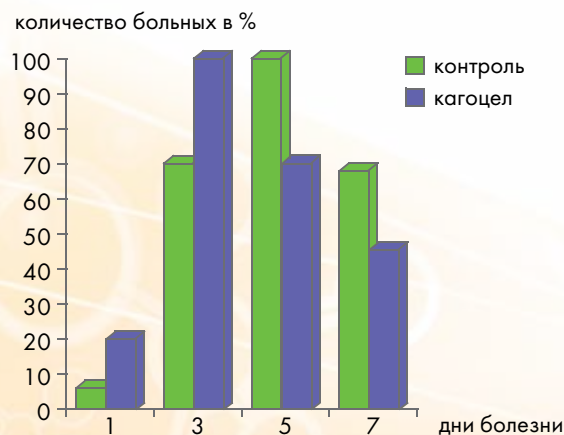


Рисунок 4. Динамика появления кашля с продукцией мокроты

Таблица 5. Динамика показателей биохимического анализа крови при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом

Показатель (норма)	До лечения	После лечения	р
АЛТ, до 40 ед.	21±7,66	20,3±5,78	–
АСТ, до 45 ед.	33,1±10,46	29±9,46	–
ЩФ, 200–800 Ед/л	379,8±108,6	346,5±105,2	–
Конъюгированный билирубин, до 4,1 мкмоль/л	1,68±0,85	1,93±1,27	–
Неконъюгированный билирубин, до 16,5 мкмоль/л	11,16±6,38	9,76±4,5	–

Таблица 6. Динамика показателей общего анализа мочи при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей на фоне терапии Кагоцелом и Плацебо

Показатель (норма)	Первая группа Кагоцел	Вторая группа Плацебо	р
Удельный вес мочи (1012–1020 кг/л) До лечения/после лечения	1015±2,1/1017±6,1	1016±4,1/1015±3,2	–
Лейкоцитурия (1–5 в поле зрения) До лечения/после лечения	2,3±0,8/1,2±0,95	2,8±0,97/1,7±0,7	–
Эритроцитурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	
Бактериурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	
Глюкозурия, нет	Не выявлено	Не выявлено	

Результаты оценки эффективности терапии представлены на рис. 5.

На фоне терапии Кагоцелом мы не выявили достоверной зависимости темпа купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ от этиологии заболевания (моно- или микст инфекции).

У детей, леченных Кагоцелом, не отмечалось обострения аллергопатологии на фоне ОРВИ, тогда как в группе сравнения респираторная инфекция у больного вызвала обострение атопического дерматита.

Необходимость применения индукторов и реактиваторов интерферона определяется степенью нашего понимания выраженности острой иммуносупрессии, развивающейся при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях.

Ранние цитокиновые реакции (РЦР) являются врожденным (естественным) ответом на внедрение вирусов, сопровождающимся образованием ИНФ с первых часов после инфицирования. ИНФ 1 типа (α и β) активирует естественные киллеры (NK) и цитотоксические лимфоциты (CTL) [12]. В норме во входных воротах инфекции ингибируется ИНФ репродукция вирусов, с помощью NK и CTL удаляют-

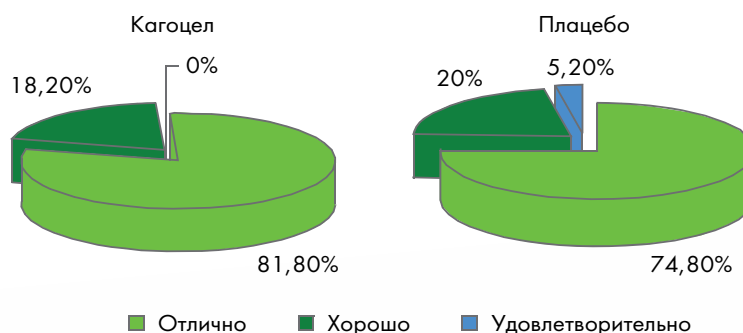


Рисунок 5. Сравнительная оценка эффективности Кагоцела и Плацебо при гриппе и ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей

ся инфицированные клетки, вновь образованный ИНФ защищает окружающие незараженные клетки от возможного инфицирования.

Таким образом, предотвращается дальнейшее распространение инфекции. В простейших случаях, при малой инфицирующей дозе и адекватном иммунном ответе ранние цитокиновые реакции (РЦР) ограничиваются этим первым этапом, реализуясь местно на уровне инфицированных клеток, в результате чего предотвращается дальнейшая генерализация инфекции и болезнь не развивается.

В случаях массивного заражения, сниженной сопротивляемости организма, дефектности системы интерферона и иммунитета, не-

благоприятной экологической обстановке, стрессах и др. указанные эффекты интерферона оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса. Развитие заболевания в таком случае сопровождается вторым этапом РЦР – каскадом ранних цитокинов: активацией $CD4^+$, $CD8^+$ Т-клеток с последующим развитием специфического Т- и В-клеточного опосредованного иммунитета [12]. Активизируются экспрессия генов рецепторов цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , усиливающего зависимость от ИЛ-12 продукцию γ -ИНФ; усиливается цитолитическая активность CTL и продукция ИНФ; индуцируется пролиферация NK и CD8- Т-клеток памяти.

Таким образом, второй этап РЦР обладает иммунорегуляторными свойствами, а конечным этапом РЦР становится участие в развитии специфического иммунного ответа [13].

Судьба вирусной инфекции напрямую зависит от способности вируса подавлять активацию системы интерферона, тем самым обеспечивается высокая эффективность трансляции вирусных м-РНК. Патогенное вирусное воздействие на систему интерферона осуществляется на сами ИНФ, их рецепторы, ИНФ-продуцирующие клетки (включая дендритные), пути передачи сигналов ИНФ внутри клеток, транскрипционные факторы, обеспечивающие активацию генов ИНФ и тех генов, которые кодируют белки, индуцируемые ИНФ и обеспечивающие конкретные пути защиты клетки от вирусной инфекции.

Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя α/β ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α на низком уровне в ответ на ее воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов. При защитной слабости легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенциальностью у альвеолярных макрофагов. За продукцию ИЛ-12 ответственны дендритные клетки, воздействуя через Toll-рецепторы. Дендритные клетки в значительной степени определяют системный ответ организма на вирусную инфекцию и являются основным источником циркулирующего в

крови ИНФ 1 типа. При ОРВИ или гриппе средней тяжести по мере накопления вируса в тканях в организме нарастает индукция ИНФ, и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяя «выиграть» время и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В этом процессе имеется критический период. Диапазон между нарастанием титра вируса, цитотоксической активностью НК-клеток, неспецифической защитой и синтезом специфических антител и ЦТЛ очень узок. Именно в этот период решается судьба инфекционного процесса: произойдет ли быстрая элиминация вирусного агента или разовьются опасные для жизни осложнения. При бурном развитии инфекционного процесса отмечается эффект «запаздывания» неспецифического и специфического иммунного ответа при выраженном ингибировании РЦР высокопатогенными вирусами либо на фоне исходно иммунодефицитного состояния. Динамика этих процессов имеет принципиальное значение для понимания механизмов действия индукторов интерферона [4, 7, 12, 14]. Ясно, что эффективность их тем выше, чем своевременнее они используются.

На примере оценки эффективности Кагоцела удалось показать темп его воздействия на инфекционный процесс при различных этиологических вариантах ОРВИ, и очень важно отметить, протекающей с особым синдромом – ларингообструкцией, указывающем на исходную иммунопатологию,

сопровождающуюся дефицитом интерферонообразования и цитокинов, со сдвигом в Т-клеточном иммунитете в сторону Th2 типа ответа, а также дефицитом в системе мононуклеарных фагоцитов [15].

Анализируя результаты проведенных нами исследований в отношении клинической эффективности Кагоцела, можно сделать вывод об универсальном действии этого препарата на инфекционный процесс при вирусных респираторных инфекциях вне зависимости от их этиологии и клинических проявлений отдельно взятого заболевания.

Выводы

- На фоне терапии Кагоцелом у детей при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений заболевания, достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений в носо- и ротоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита).
- Кагоцел способствует повышению показателей α - и γ -интерферонов у больных детей с их исходно низким уровнем.
- Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей.
- Препарат хорошо переносится детьми, сокращает сроки госпитализации и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 6-летнего возраста. ■

Список литературы

1. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // Consilium medicum. – 2004. – Педиатрия. – Приложение №3. – С. 3–7.
2. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников. – М., 2001.
3. Профилактика и лечение острых респираторных заболеваний у детей: Пособие для врачей на основе научно-практической программы Союза педиатров России. – М., 2004.
4. Bellanti J.A. Recurrent respiratory infections in pediatric patients // Drugs. – 1997. – V 54. – Suppl. 1. – P. 1–4.

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.

5. Мезенцева М.В. Биологическая эффективность новых отечественных индукторов интерферона при экспериментальной гриппозной инфекции: Автореф. дисс. ... к.б.н. – М., 1993.
6. Ершов Ф.И. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов / Ф.И. Ершов, Э.Б. Газулахова // Terra Medica. – 1998. – №2. – С. 2–7.
7. Дерябин П.Г. Инактивирующее действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1) // ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. – М., 2006. – Отчет.
8. Носик Д.Н. Исследование активности препарата Кагоцел в отношении вируса иммунодефицита человека / Д.Н. Носик, Л.Б. Калинина, И.А. Киселева // ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН. – М., 2006. – Отчет.
9. Растительные вещества – активные индукторы интерферона в культуре клеток / Ф.И. Ершов и др. // Сб.: Интерферон-89. – М., 1989. – С. 37–42.
10. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы: от молекул до лекарств / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2005.
11. Противовирусный фармацевтический препарат / Ф.И. Ершов и др. // Патент на изобретение №2238122 Российской Федерации, патентообладатель: ООО «Ниармедик плюс» г. Москва, 20 октября 2004 г.
12. Ершов Ф.И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов, А.Н. Наровлянский, М.В. Мезенцева // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 3–6.
13. Иванова А.М. Эффективность новых высоко- и низкомолекулярных индукторов интерферона при экспериментальных вирусных инфекциях: Автореф. дисс. ... к.б.н. – М., 1991.
14. Influenza A virus lacking the NSI gene replicates in interferon-deficient systems / A. Garsia-Sastre et al. // Virology. – Dec. 20, 1998. – V. 252 (2). – P. 324–330.
15. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. – Москва, 2003. – 55 с.

Оптимизация метода прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей



О.Е. Челпаченко¹ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник,
Е.И. Данилова² – к.м.н., доцент, И.А. Никифоров¹ – кандидат геологоминералогических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, И.Н. Чайникова¹ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Н.Б. Перунова¹ – д.м.н., профессор РАН, зав. лабораторией, Е.В. Иванова¹ – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, Л.П. Федотова¹ – аспирант

¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, г. Оренбург

² Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург

Проведенный сравнительный анализ содержания цитокинов и значимых локальных антимикробных факторов (IL-6, IL-8, IL-17, INF- γ , TNF- α , IL-10, CRP, лизоцим, лактоферрин) в копрофильтратах и сыворотке крови больных с острым и хроническим течением реактивного артрита (ReA) позволил определить маркеры прогнозирования течения и исхода артрита. Установлено, что более точным и эффективным является способ прогнозирования ReA по анализу исследуемых показателей в копрофильтратах детей.

Ключевые слова: реактивный артрит, копрофильтраты, сыворотка крови, лактоферрин, лизоцим, цитокины, С-реактивный белок.

O.E. Chelpachenko¹, E.I. Danilova², I.A. Nikiforov¹, I.N. Chainikova¹, N.B. Perunova¹, E.V. Ivanova¹, L.P. Fedotova¹

¹ Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg

² Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg

Optimization of the method for predicting clinical outcomes of reactive arthritis in children

The comparative analysis of content of cytokine and significant local antimicrobial factors (IL-6, IL-8, IL-17, INF- γ , TNF- α , IL-10, CRP, lysozyme, lactoferrin) in the coprofiltrates and serum of patients with acute and chronic reactive arthritis (ReA) made it possible to determine the markers predicting the course and outcomes of arthritis. It is established that the method of predicting ReA involving the analysis of the parameters characterizing coprofiltrates of children is the more accurate and effective method.

Keywords: reactive arthritis, coprofiltrates, blood serum, lactoferrin, lysozyme, cytokines, C-reactive protein.

Реактивный артрит (ReA) занимает лидирующее положение в структуре ревматических заболеваний у детей и подростков и ассоциируется с острой или персистирующей кишечной, носоглоточной и урогенитальной инфекцией [1]. Известно, что наряду с генетической предрасположенностью триггерную роль могут выполнять микроорганизмы и факторы окружающей среды, ведущие к нарушению кишечной микробиоты.

Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), способствующих развитию воспаления суставов [2]. Формирование иммунного воспаления тесно связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов, основой которых является дисбаланс цитокинов, факторов врожденного и адаптивного иммунитета [3–5]. Показано, что воспаление суставов

при ReA сопровождается увеличением экспрессии одних из наиболее значимых патогенетических факторов воспаления – IL-17 и IL-23 [6, 7]. Предполагается, что микробные антигены, включая структурные компоненты кишечной микробиоты, могут способствовать увеличению экспрессии IL-23 макрофагами и дендритными клетками. IL-23 индуцирует синтез региональными Т-клетками ($\alpha\beta$ и $\gamma\delta$) уникального набора цитокинов: IL-17, IL-6 и TNF- α [8–10]. Главной мишенью IL-17 являются клетки стромы, эпителия и эндотелия, которые под влиянием этого цитокина синтезируют комплекс хемокинов (IL-8, CXCL6, CXCL7 и др.) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и др.). Тем самым взаимодействие IL-23/IL-17 играет существенную роль в раннем индуцибельном ответе, при повреждении органов и тканей с избыточной миграцией нейтрофилов и, соответственно, чрезмерном синтезе провоспалительных цитокинов [11, 12]. У большинства больных ReA вос-

паление суставов заканчивается полным выздоровлением. Однако у части пациентов эпизоды РеА рецидивируют (от 15 до 75% случаев) и в дальнейшем появляются признаки спондилоартрита, особенно у HLA-B27-позитивных больных [13].

Каждый конкретный случай РеА требует от практического врача решения вопроса о клиническом течении артрита, его исходе. В настоящее время известен ряд способов прогнозирования исхода артрита, основанных на определении клинико-лабораторных показателей [14]. Разработаны также клинико-иммунологические и иммуногенетические методы прогнозирования исхода реактивных и инфекционных артритов. В частности, исследования А.О. Исаковой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев РеА иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа [15]. Однако уровень манифестации клинических симптомов артрита, как показывает клиническая практика, не всегда соответствует тяжести и исходу артрита. Характеризуя иммуногенетические методы, следует отметить, что этот способ достаточно трудоемкий, требует специального оборудования, не всегда доступен в условиях первичного звена здравоохранения.

В настоящее время наиболее доступными и актуальными в клинических условиях представляются иммунологические методы. К ним относится, в частности, способ прогнозирования исхода реактивного артрита Л.Н. Чаплыгиной, в основе которого лежат полученные данные о том, что при острых формах РеА имеет место достоверное увеличение в крови уровня лактоферрина и нейтрофилов; при рецидивирующих – увеличение уровня TNF- α , снижение INF- γ и показателей фагоцитарной активности. Выявлены прямая зависимость уровня TNF- α в сыворотке крови и обратная зависимость содержания INF- γ с вариантом течения и длительностью РеА, что

позволяет использовать TNF- α и INF- γ для прогнозирования исхода реактивных артритов [16].

Необходимо отметить, что иммунологические показатели преимущественно определяются в сыворотке крови, что в ряде случаев затрудняет их использование в педиатрической практике. В то же время клинико-иммунологические исследования последних лет показали связь тяжести и прогноза воспалительных заболеваний с врожденными факторами антимикробной защиты кишечника [2]. Учитывая, что кишечный микросимбиоз занимает важное место в современной патогенетической модели реактивного артрита [17], а также процессы взаимной адаптации между кишечными микросимбионтами и иммунорегуляторными эффекторными пептидами [18, 19], представлялось целесообразным сравнительное изучение иммунологических показателей в сыворотке крови и копрофильтратах детей с артритом для определения наиболее информативных маркеров ранней диагностики РеА и прогнозирования клинического исхода артрита.

Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), способствующих развитию воспаления суставов

Вышеизложенное и определило **цель** данной работы: оптимизация способа прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей на основе анализа состояния локальных факторов антимикробной защиты кишечника.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-иммунологическое обследование 36 детей с РеА от 3 до 17 лет, которые были разделены на две репрезентатив-

ные группы. Первую группу составили 18 детей с острым течением, вторую – 18 детей с хроническим течением РеА. Для постановки диагноза реактивного артрита использовали критерии Международного совещания по РеА (Берлин, 1996).

В сыворотке крови больных определяли провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-17, INF- γ) и противовоспалительный цитокин IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Цитокин» (С.-Петербург). С помощью данного метода также определяли IL-6, INF- γ , TNF- α ; IL-10 в копрофильтратах детей с РеА. Копрофильтраты готовили с использованием ингибиторов протеаз: ингибитор соевых бобов и контрикал. Учет результатов проводили на фотометре Multiskan Labsystems (Финляндия) при длине волны 492 нм. С-реактивный белок (CRP) и лактоферрин (ЛФ) определяли методом ИФА с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия); лизоцим – фотометрическим методом с ацетонированным микрококком.

Исследования А.О. Исаковой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев РеА иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа

Все статистические исследования проводились с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Первичная статистическая обработка включала определение параметров статистического распределения и однородности сравниваемых групп по каждому из признаков, отдельно и независимо для анализов сыворотки крови и по анализам копрофильтратов.

Дальнейшее уточнение результатов сводилось к выявлению наиболее информативных микробиологических характеристик для каждой из двух анализируемых сред (сыворотка крови, копрофильтраты). Доказательством верного выбора признаков должны

были стать их линейные комбинации, позволяющие оптимально распределить больных РеА по наблюдаемым клиническим группам. Для решения этой задачи применялся пошаговый дискриминантный анализ, интерпретация результатов которого подтверждает выводы клинико-микробиологических исследований, лежащих в основе данной статьи.

Результаты и обсуждение

Для решения вопроса о возможности использования исследуемых нами иммунорегуляторных пептидов и факторов локальной антимикробной защиты в копрофильтратах детей с РеА в качестве маркеров прогнозирования исхода реактивного артрита мы провели сравнительный анализ показателей IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-10, ЛФ и лизоцима в копрофильтратах детей с острым и хроническим течением РеА. Результаты представлены в таблице 1.

Данные таблицы 1 демонстрируют, что у детей с хроническим течением РеА отмечается отчетли-

вая тенденция к повышению уровня в копрофильтратах провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ , TNF- α), достоверное увеличение уровня противовоспалительного цитокина (IL-10), а также тенденция к росту факторов локальной защиты кишечного биотопа (ЛФ и лизоцима).

Полученные результаты подтверждаются данными углубленной статистической обработки с использованием дискриминантного анализа. Нами выполнен ряд дискриминантных решений с разными опциональными настройками метода, которые дали близкие результаты. Из них наиболее показательным методом оказался пошаговый дискриминантный анализ с включением, в ходе которого определилась структура четырех дискриминантных корней. При этом из десяти анализируемых иммунологических характеристик значимыми по F-критерию признаны только пять, которые и вошли в конечную дискриминантную модель. Матрицы стандартизованных коэффициентов каждой

из найденных дискриминантных функций приведены в таблице 2.

Согласно представленным данным, в результате дискриминантного анализа показателей, определяемых в копрофильтратах, определились две дискриминантные функции (ROOT1 и ROOT2), объясняющие 97% дисперсии выборки. При этом на первую функцию приходится более 80%, а на вторую – 17% суммарной дисперсии выборки соответственно.

Ранжированная по величине факторных нагрузок структура дискриминантных корней этих функций представлена ниже.

ROOT1: (-0,08) TNF- α (-0,02) ЛФ (+0,12) INF- γ (+0,55) IL-6 (+1,09) IL-10.

ROOT2: (-0,14) IL-10 (-0,03) IL-6 (+0,54) ЛФ (+0,74) TNF- α (+0,85) INF- γ .

На диаграмме значений дискриминантных корней (рис. 1) хорошо заметны две особенности.

1. Все без исключения фигуративные точки детей, больных хроническим вариантом течения РеА, располагаются

Таблица 1. Микробиологические показатели копрофильтратов детей с РеА в зависимости от клинического варианта течения артрита

Показатель	Вариант течения РеА	
	острое течение	хроническое течение
IL-6 (пг/мл)	0,675 [0,0–5,7]	1,3 [0,0–4,4]
IFN- γ (пг/мл)	0,18 [0,0–62,8]	1,3 [0,0–9,0]
TNF- α (пг/мл)	1,02 [0,0–5,2]	1,98 [0,0–5,9]
IL-10 (пг/мл)	0,5 [0,0–5,0]	272,6 [64,9–400,0]
ЛФ (нг/мл)	1127,0 [58,0–5636,0]	1480,0 [233,0–6613,0]
Лизоцим (мкг/мл)	1,93 [0,65–5,0]	2,73 [0,0–5,0]

Таблица 2. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям копрофильтратов

Признак	Копрофильтрат			
	ROOT1	ROOT2	ROOT3	ROOT4
IL-10	1,09	-0,14	0,03	0,14
IL-6	0,55	-0,04	-0,34	-0,03
INF- γ	0,12	0,85	-0,02	0,67
ЛФ	-0,02	0,54	0,92	-0,16
TNF- α	-0,08	0,74	-0,32	-0,50
Собственное значение (Eigenvalue)	4,31	0,85	0,15	0,02
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	0,81	0,97	1,00	1,00

в правой области рисунка, начинающейся с нулевых значений дискриминантного корня ROOT1. Примечательно, что ни одного случая острого течения болезни здесь не отмечено.

2. Согласно структуре корня, это обстоятельство свидетельствует, что хронизация болезни связана с повышением в копрофильтратах уровня интерлейкинов IL-6 и IL-10, пропорционального их коэффициентам (табл. 2), вне зависимости от степени выраженности кишечного дисбиоза.

Облако фигуративных точек острого течения ReA вытянуто снизу-вверх вдоль оси, отвечающей за возрастание дискриминантного корня ROOT2. И действительно, степень заболевания растет от нуля (случаи зубиоза и первой стадии дисбиоза) до четырех и выше, что характерно для III степени дисбиоза. Таким образом, ведущими маркерами острого течения ReA оказались последние члены дискриминантной ассоциации ROOT2, а именно: лактоферрин, TNF-α и INF-γ.

Таким образом, клинико-микробиологическое обследование детей с ReA и дискриминантный анализ изучаемых показателей локальной антимикробной защиты и цитокинов копрофильтратов позволили выделить достоверно значимые факторы, позволяющие дифференцировать клинические варианты течения реактивного артрита.

Острое течение ReA ассоциировалось с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF-α, хроническое течение – с увеличением значений IL-10 и IL-6, что свидетельствует о целесообразности использования этих факторов в качестве маркеров прогнозирования исхода артрита (выздоровление или хронизация).

Для сравнения эффективности методов диагностики ReA, наряду с иммунологическими исследованиями копрофильтратов, проводилась аналогичная работа по определению тех же показателей, а также дополнительно IL-17 и CRP в сыворотке кро-

Распределение микробиологических тестов в координатах дискриминантных корней ROOT1 и ROOT2

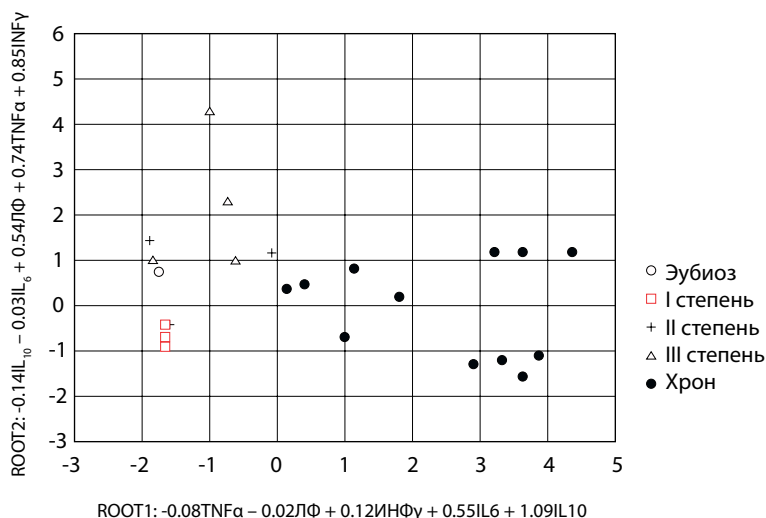


Рисунок 1. Диаграмма дискриминантного анализа иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от клинического варианта течения реактивного артрита

Таблица 3. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям сыворотки крови

Признаки	ROOT1
IFN-γ	0,83
IL-17	-0,7
Лизоцим	-0,3
CRP	0,4
IL-6	0,43
Собственное значение (Eigenvalue)	0,84
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	1,000000

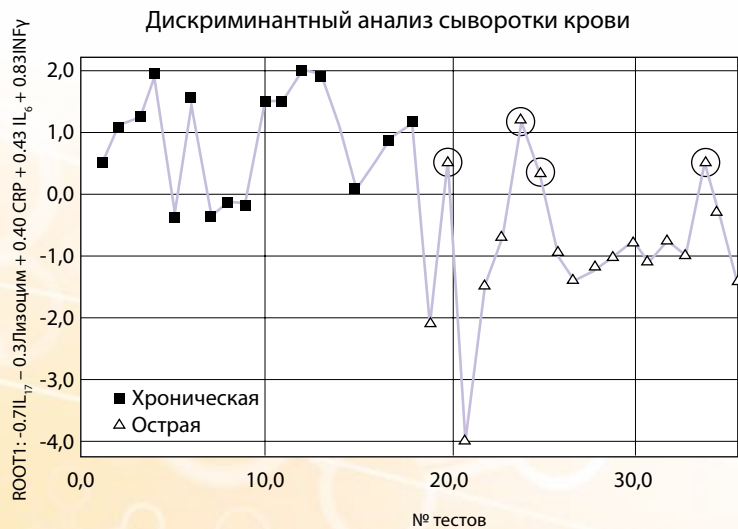


Рисунок 2. Результаты дискриминантного анализа иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от клинического варианта течения реактивного артрита

ви детей с различными вариантами течения болезни.

В результате дискриминантного анализа исследуемых параметров определился один дискриминантный корень из 5 признаков. Их стандартизованные коэффициенты приведены в таблице 3.

Ранжированная по их величине структура единственного дискриминантного корня ROOT1 представляется следующей ассоциацией:

(-0,7)IL-17-(0,3) лизоцим + (0,40)CRP + (0,43)IL6 + (0,83)INF-γ.

На рисунке 2 представлен график, позволяющий наглядно оценить различие случаев острого и хронического течения РеА по значениям дискриминантного корня.

На рисунке 2 видно, что точки графика, характерные для хронического варианта РеА, в целом имеют более высокие значения корня ROOT1, чем для больных с острым течением этой болезни. Вместе с тем отмечается четыре случая нарушения данной закономерности, что свидетельствует о некоторых ограничениях иммунологических показателей сыворотки крови для распознавания стадий реактивного артрита. На рисунке 2 такие точки отмечены кружками.

Как было показано ранее, для копрофильтратов такие ограничения полностью отсутствуют. Так, на рисунке 1 не наблюдается ни

одного попадания теста хронического больного в область острого течения РеА.

Интерпретация структуры корня ROOT1 для сыворотки крови свидетельствует о том, что хронизация артрита здесь связана с возрастанием роли последних элементов дискриминантного ряда, отсортированного по факторным нагрузкам, а именно 0,4 СРБ + 0,43 IL-6 + 0,83 INF-g. При этом наблюдаемая степень хронизации этим нагрузкам явно пропорциональна. Параллельно этому процессу заметно, что вплоть до отрицательных значений снижается уровень интерлейкина-17 и лизоцима: -0,7 (IL-17) -(0,3) лизоцим.

Для острой стадии, когда значения ROOT1 низки, типична обратная картина, при которой возрастает роль IL-17 и лизоцима, а СРБ, IL-6 и INF-g, напротив, снижаются.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ исследуемых иммунологических показателей копрофильтратов и сыворотки крови больных с острым и хроническим течением РеА позволил сделать следующие выводы:

- Иммунологические показатели как сыворотки крови, так и копрофильтратов подтверждают возможность использования их для диагностики и прогнозирования

клинического течения и исхода реактивного артрита.

- Сравнительные данные дискриминантного анализа иммунологических показателей в копрофильтратах и сыворотке крови больных РеА в зависимости от клинического варианта течения артрита доказывают, что более точным и убедительным является способ прогнозирования исхода РеА по данным определения изучаемых иммунорегуляторных пептидов и острофазовых белков в копрофильтратах больных.
- Полученные данные имеют важное прикладное значение, так как свидетельствуют о возможности использования с достаточно высокой точностью прогнозирования клинического течения и исхода артрита, основанного на определении в копрофильтратах IL-6, TNF-α, IL-10, лактоферрина. Доказано, что острое течение РеА ассоциировано с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF-α, хроническое течение – с увеличением значений IL-6 и IL-10.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы. Педиатрия. Приложение 3 «Актуальные вопросы детской кардиологии на VII конгрессе педиатров России». – 2003; 2–10. / Alekseeva E.I., Baranov A.A., Shuvalova M.P. Rheumatic diseases in children in the Russian Federation: scale of the problem. *Pediatriya. Appendix 3 Aktualnye Voprosy Detskoj Kardiologii Na VII Kongresse Pediatrov Rossii.* – 2003; 2–10.
2. Gill T., Asquith M., Rosenbaum J.T. et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2015; 27 (4): 319–325.
3. Hreggvidsdottir H.S., Noordenbos T., Baeten D.L. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Molecular Immunology.* – 2014; 57 (1): 28–37.
4. Chen K., Kolls J.K. Interleukin-17A (IL-17A). *Gene.* – 2017; 614: 8–14.
5. Beringer A., Noack M., Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* – 2016; 22 (3): 230–41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
6. Smith J.A., Colbert R.A. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th 17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* – 2014; 66: 231–241.
7. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* – 2017; 19: 51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
8. Rosenbaum J.T., Asquith M.J. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2016; 18: 62.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2018 г., стр. 117–121.

10.21518/2079-701X-2018-17-192-198

Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: стартовый выбор антибиотиков (в таблицах и схемах)



А.Л. Заплатников^{1,3}, А.А. Гирина², И.Д. Майкова³, Н.В. Короид³, И.В. Леписева⁴, В.И. Свинцицкая¹, Ю.И. Ивахненко^{1,3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

² БУ ВО ХМАО – Югры ХМГМА, г. Ханты–Мансийск

³ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗ Москвы, г. Москва

⁴ ГБУЗ ДРБ, г. Петрозаводск

Статья посвящена стартовому выбору антибиотиков при внебольничных бактериальных инфекциях органов дыхания у детей.

Глобальное нарастание антимикробной резистентности у возбудителей инфекционных заболеваний человека – одна из актуальнейших проблем современного здравоохранения [1–4]. Формирование устойчивости бактерий к антибиотикам многократно ускоряется при их необоснованном и избыточном применении. В связи с этим одним из основных направлений «Глобальной стратегии по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» (WHO, 2001) являются разработка и внедрение в повседневную клиническую практику протоколов по рациональному использованию антибиотиков (АБ) [1].

В настоящей публикации обсуждаются вопросы рационального применения АБ при инфекциях органов дыхания, т.к. в педиатрии именно при этих заболеваниях наиболее часто назначаются АБ. Для большей наглядности алгоритмы эмпирического выбора стартовой АБ-терапии представлены в виде схем и таблиц. Особо следует подчеркнуть, что алгоритмы, предлагаемые авторами, разработаны на основе собственных данных и анализа современной литературы [2, 3, 5–21].

Острый тонзиллит/фарингит

Наиболее частыми возбудителями острого тонзиллита/фарингита являются респираторные вирусы, на долю которых приходится до 50–70%. Учитывая, что клинически в первые дни заболевания провести различия между вирусным и бактериальным тонзиллитом/фарингитом весьма трудно, необходимо использовать методы экспресс-диагностики, направленные на обнаружение основного бактериального возбудителя – β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Подтверждение стрептококковой этиологии острого тонзиллита/фарингита является абсолютным показанием для назначения АБ-терапии (рис. 1). Отсутствие у пациента аллергии к

β-лактамам АБ позволяет в качестве препаратов выбора использовать феноксипенициллин или амоксициллин, к которым БГСА по-прежнему высокочувствительны.

На практике в связи с лучшей комплаентностью предпочтение, как правило, отдается амоксицилину. В этом случае следует придерживаться рекомендаций ВОЗ, в соответствии с которыми амоксициллин должен использоваться в виде диспергируемых таблеток [22]. Установлено, что диспергируемые таблетки имеют целый ряд преимуществ перед традиционными таблетками, капсулами и порошком для приготовления суспензии. Это обусловлено не только удобством применения, но и тем, что диспергируемые таблет-

ки обеспечивают более высокую точность дозирования и стабильно сохраняют фармакологические субстанции [23–27].

Таким образом, препаратом выбора при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите у пациентов, не принимавших АБ в предшествующий период и не имеющих аллергии на β-лактамы, являются диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб®. Благодаря использованию особой технологии амоксициллин, входящий в состав диспергируемых таблеток Флемоксин Соллютаб®, не разрушается в кислой среде желудка. Достигнув тонкой кишки в неизменном виде, микрогранулы препарата Флемоксин Соллютаб® растворяются в щелочной среде, а высвобожденный при этом амоксициллин

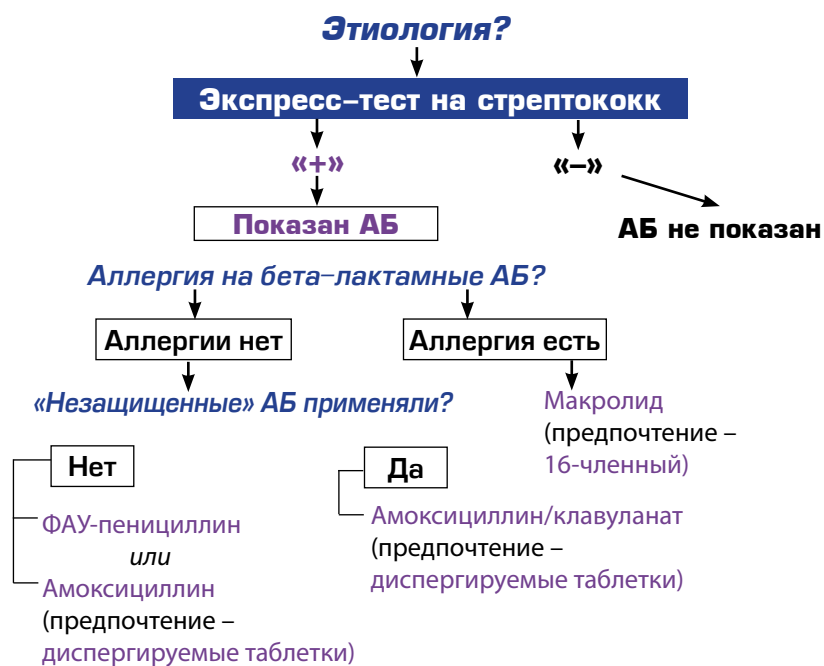


Рисунок 1. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром тонзиллите/фарингите

быстро и почти полностью (до 93%) всасывается. Высокий уровень биодоступности препарата Флемоксин Солютаб® позволяет быстро достичь терапевтических концентраций в сыворотке крови и тканях, что обуславливает клинико-микробиологическую эффективность и существенно снижает риск развития дисфункций кишечника [23–27].

В тех случаях, когда ребенок в предшествующие 3 мес. уже принимал незащищенные β-лактамы антибиотики (природные пенициллины, амоксициллин, ампициллин, цефалоспорины 1-го поколения), не исключен вариант, что вегетирующие на слизистой ротоносоглотки гемофильные палочки, моракселлы, стафилококки и др. могли стать продуцентами β-лактамаз, неблагоприятное действие которых приведет к разрушению АБ. В связи с этим препаратом выбора в данных случаях должен быть β-лактамаза-устойчивый АБ – пероральный амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб®). Особо следует подчеркнуть, что макролиды при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите назначают только при наличии у пациента аллергии на β-лактамы АБ (рис. 1). В ряде

случаев макролиды при этом могут быть заменены пероральными цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим – Супракс®), т.к. перекрестная аллергия между ними и пенициллинами не превышает 3–7%. Кроме этого, цефиксим (Супракс®) может быть альтернативой макролидам, когда экспресс-диагностика этиологии тонзиллофарингита невозможна и не исклю-

чен инфекционный мононуклеоз. В этом случае, чтобы избежать риска развития амоксициллиновой сыпи, педиатры, как правило, назначают макролиды. Однако, учитывая тревожно нарастающий уровень резистентности пневмотропных возбудителей к макролидам, их использование в данной ситуации может быть ограничено за счет назначения цефиксима (Супракс®). При инфекционном мононуклеозе возможно вирусное поражение печени, поэтому назначение макролидов также нежелательно в связи с их потенциальной гепатотоксичностью. Продолжительность курса АБ-терапии при остром стрептококковом тонзиллите/фарингите составляет 10 дней [2, 3, 5–13].

**Острый средний отит.
Острый синусит.**

Результаты масштабных исследований, проведенных в последнее десятилетие, позволили существенно пересмотреть тактику применения АБ при остром среднем отите и остром синусите [2, 3, 5, 14–18]. Для решения вопроса о необходимости назначения АБ при этих заболеваниях рекомендовано ориентироваться на возрастные, клинические и анамнестические факторы риска

Наличие клинико-анамнестических факторов риска

- Первые 6 мес. жизни: даже при одностороннем поражении
- Первые 2 года жизни: при 2-стороннем поражении
- Независимо от возраста: при оторее, фебрильной лихорадке и выраженной ушной боли; пороках развития верхней челюсти, муковисцидозе, иммунодефиците, синдроме Дауна, цилиарной дисфункции

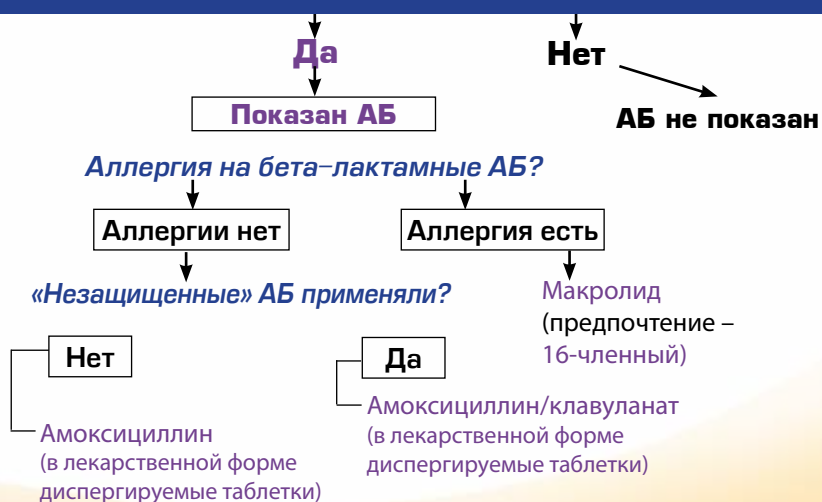


Рисунок 2. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром среднем отите

развития осложнений (рис. 2 и 3). Так, назначение АБ при остром среднем отите показано детям первых 6 мес. жизни; детям в возрасте до 2-х лет – при двустороннем поражении; независимо от возраста – если имеются оторрея, выраженная ушная боль и фебрильная лихорадка (рис. 2). Кроме этого, назначение АБ считается оправданным даже в легких случаях, если отит развивается у детей с иммунодефицитом, синдромом Дауна, муковисцидозом, пороком развития верхней челюсти, синдромом цилиарной дискинезии (рис. 2) [6, 14–17].

В свою очередь показаниями для назначения АБ при остром синусите являются: выраженная интоксикация, фебрильная лихорадка, гнойное отделяемое, локализованная боль в проекции назальных пазух. Кроме этого, АБ должен быть назначен, если после кратковременного улучшения на фоне симптоматической терапии вновь отмечается ухудшение состояния или отсутствует положительная клиническая динамика на протяжении 10 дней заболевания (рис. 3) [6, 18].

Для решения вопроса о препарате выбора обязательно уточняется анамнез: есть ли аллергия на пенициллины, получал ли ребенок в течение ближайших

3-х мес. АБ? С учетом этиологии острого среднего бактериального отита и острого бактериального синусита (основной возбудитель в обоих случаях – пневмококк, реже – гемофильная палочка, моракселла катаралис, стафилококк и др.) тактика выбора стартовой АБ-терапии при нетяжелых формах данных заболеваний не имеет принципиальных различий. Так, если у пациента нет аллергии на пенициллины, и он в течение последних 3-х мес. не использовал АБ, то препаратом выбора является пероральный амоксициллин (диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб®). В тех случаях, когда АБ уже принимались, то терапию необходимо начинать с амоксициллин/клавуланата (диспергируемые таблетки Флемоклав Соллютаб®). Может быть рассмотрен вопрос о терапии пероральным цефалоспорином 3-го поколения (цефиксим – Супракс®), особенно, если предполагается, что этиологическим агентом отита или синусита является гемофильная палочка, что наиболее вероятно у детей, привитых антипневмококковой вакциной. Если же у пациента в анамнезе имеются указания на аллергию к β-лактамам АБ, то терапию проводят макролидами (рис. 2 и 3) [6, 14–18].

Внебольничная пневмония

Основным возбудителем внебольничной пневмонии является пневмококк, реже – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*. Диагностика пневмонии основывается на результатах детального анализа клинико-anamnestических и рентгенологических данных. При этом этиология пневмонии во многом определяет клинические особенности заболевания [8, 12, 13, 19–21]. Так, основными симптомами пневмонии пневмококковой этиологии являются острое начало, стойкая фебрильная лихорадка, токсикоз, одышка, а в случаях тяжелой дыхательной недостаточности – цианоз. При этом на рентгенограмме органов грудной клетки отмечаются интенсивные инфильтративные тени, которые, как правило, имеют односторонний характер. При микоплазменной пневмонии, которая также дебютирует остро, рентгенографическая картина может не отличаться от представленной выше, но фебрильная лихорадка кратковременна, симптомы интоксикации не выражены, а одышка минимальна. В свою очередь пневмония хламидийной этиологии характеризуется постепенным развитием, субфебрилитетом, отсутствием одышки, длительным непродуктивным кашлем, который может приобретать приступообразный характер. Кроме этого, при хламидийной пневмонии, как правило, имеет место двусторонний характер поражения, проявляющийся на рентгенограмме мелкими тенями слабой интенсивности на фоне существенного усиления сосудисто-интерстициального рисунка.

Предположить необычную этиологию пневмонии позволяют такие эпидемиологические и анамнестические факторы, как развитие заболевания в первые 72 ч. после выписки из стационара (высокий риск, что возбудителями являются полирезистентные госпитальные штаммы бактерий), наличие рецидивирующих поперхиваний, рвоты, аспирационный синдром (высокий риск, что этиологическими факто-

Наличие одного из перечисленных признаков

- Фебрилитет, интоксикация, локализованная боль, гнойное отделяемое
- Отсутствие положительной динамики в течение 10 дней
- Ухудшение состояния после короткого периода относительного благополучия

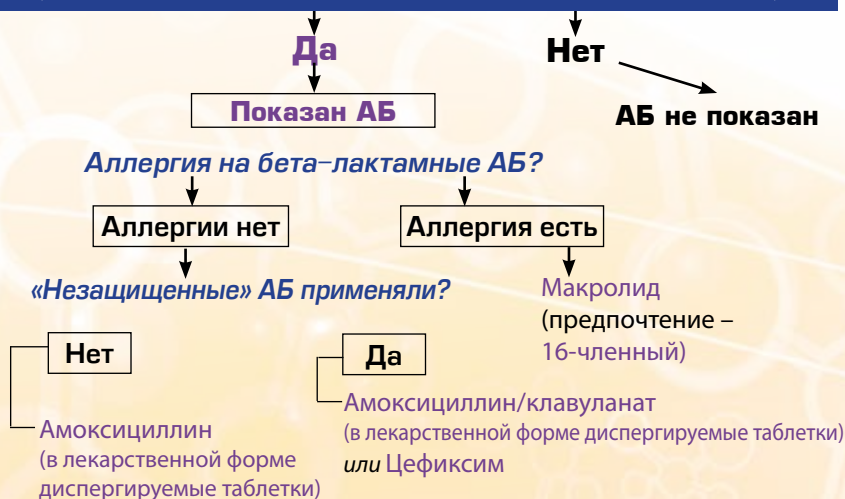


Рисунок 3. Алгоритм назначения АБ-терапии при остром риносинусите

рами являются неспорообразующие анаэробные возбудители) [8, 12, 13, 19–21]. В связи с этим необходимо не только детализировать клинико-рентгенологические особенности заболевания, но и проводить скрупулезный анализ эпидемиологических и анамнестических данных (рис. 4–6).

В случае убедительных данных в пользу нетяжелой пневмококковой пневмонии стартовая терапия проводится пероральным амоксициллином (Флемоксин Солютаб®) (если у ребенка нет аллергии на пенициллин и в течение последних 3-х мес. не были использованы незащищенные β-лактамы АБ) (рис. 7). При этом АБ назначают из расчета 50 мг/кг/сут. в 3 приема. Следует отметить, что режим дозирования может быть изменен, если имеются данные о появлении в регионе умеренно-чувствительных или резистентных штаммов пневмококка. В этих случаях доза амоксициллина должна быть увеличена до 80–90 мг/кг/сут. при двукратном приеме с интервалом 12 ч. [8, 12, 13, 19, 21].

Если же ребенок в предшествующие 3 мес. уже получал АБ, то стартовая терапия должна проводиться амоксициллин/клавуланатом (Флемоклав Солютаб®) в дозе 50 мг/кг/сут. (по амоксициллину) в 3 приема. Если же имеются данные о циркуляции в регионе пневмококков, устойчивых к пенициллину, доза АБ должна быть повышена до 80–90 мг/кг/сут. (по амоксициллину) [8, 12, 13, 19, 21].

Следует отметить, что возможность использования диспергируемых таблеток амоксициллина (Флемоксин Солютаб®) и амоксициллин/клавуланата (Флемоклав Солютаб®) при нетяжелых пневмониях обусловлена тем, что их пероральный прием характеризуется такими же фармакокинетическими показателями (максимальная концентрация в сыворотке крови и скорость ее достижения), как и при внутривенном введении [25–27].

Особо следует подчеркнуть, что при пневмококковой пневмо-

Эпидемиологические	Недавняя госпитализация? Эпидокружение?
Анамнестические	Частые срыгивания? Эпизод аспирации («подавался»)? Применение антибиотиков? Аллергия на антибиотики?
Клинические	Острота начала? Токсикоз? Дыхательная недостаточность? Характер кашля? Физикальные данные?
Рентгенологические	Характер (односторонний или двусторонний, интенсивность очагов, интерстициальный рисунок и др.)?

Рисунок 4. Вопросы, которые необходимо уточнить для выбора стартового АБ при внебольничной пневмонии

Пневмококковая пневмония	Анализируемые данные	Микоплазменная пневмония
Острое	Начало	Острое
Выражена	Одышка	Не выражена
Выражен	Токсикоз	Отсутствует
Фебрильная, стойкая	Лихорадка	Фебрильная в дебюте, но быстро купируется
Позитивный	Клинический ответ на β-лактамы ДБ	Отсутствует

Рисунок 5. Основные клинические особенности пневмококковой и микоплазменной пневмонии







	Токсикоз:	отсутствует
	Лихорадка:	субфебрилитет длительный
	Одышка:	отсутствует
	Кашель:	упорный, сухой, длительный
	Характер течения:	затяжное
	Ro-данные:	2-сторонние мелкие неомогенные очаги, усиление интерстициального рисунка

Рисунок 6. Клинические особенности хламидийной пневмонии

Эпидемиологические, клинические, рентгенологические данные – предположительно в пользу **пневмококковой этиологии**

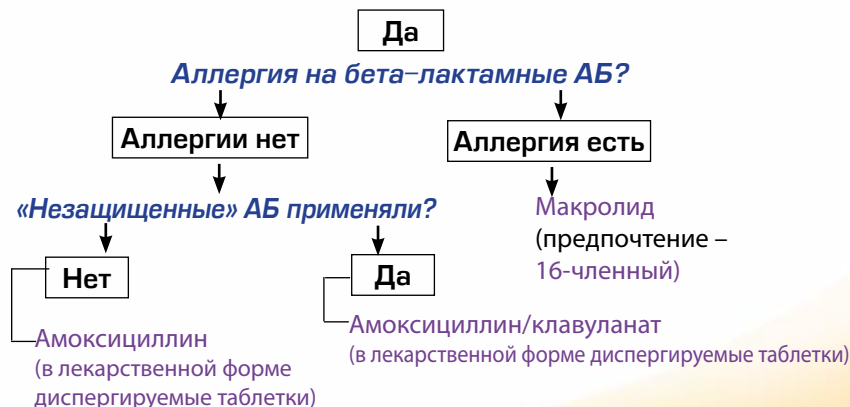


Рисунок 7. Стартовая АБ-терапия нетяжелой внебольничной пневмококковой пневмонии у детей

нии макролидные АБ в качестве стартовой терапии могут быть назначены только в случае наличия у пациента аллергии на пенициллины (рис. 7) [8, 12, 13, 19, 21]. При этом необходимо отметить нарастающую в последние годы у пневмококков резистентность к 14- и 15-членным макролидам [28–30]. В связи с этим, препаратами выбора на современном этапе должны быть 16-членные макролидные АБ (Вильпрафен® Солютаб® и др.).

В то же время при пневмонии микоплазменной или хламидийной этиологии препаратами выбора являются макролидные АБ с учетом природной устойчивости микоплазм и хламидий к β-лактамам АБ. Предпочтение следует отдавать 16-членным макролидам (джозамицин) с более

Эпидемиологические, клинические, рентгенологические данные – предположительно в пользу:

МИКОПЛАЗМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

или

ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Макролид (предпочтение – 16-членный)

Рисунок 8. Стартовая АБ-терапия нетяжелой внебольничной пневмонии атипичной этиологии у детей

высокой активностью в отношении микоплазм (рис. 8) [8, 12, 13, 19–21]. Авторы выражают надежду, что представленные алгоритмы помогут врачам-педиатрам в выборе оптимальной тактики лече-

ния детей с инфекциями органов дыхания, что существенно снизит частоту необоснованного назначения АБ и в целом позволит уменьшить темпы нарастания антимикробной резистентности. ■

Список литературы

1. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001. http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
2. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с. [Strachunskij L.S., Kozlov S.N., Belousov Ju.B. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. – Smolensk: MAKMAH, 2007. – 464 s. (in Russian)].
3. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. – М.: ПреПринт, 2014 [Strategija i taktika racional'nogo primenenija antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Rossijskie prakticheskie rekomendacii / pod red. S.V. Jakovleva, V.V. Rafal'skogo, S.V. Sidorenko, T.V. Spichak. – M.: PrePrint, 2014 (in Russian)].
4. European center for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. – 2012. – P. 51–58.
5. Спичак Т.В., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. и др. Об изменениях в педиатрическом разделе Российских практических рекомендаций по выбору антибиотиков у детей при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2016. – №2. – С. 6–9 [Spichak T.V., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. i dr. Ob izmenenijah v pediatricheskom razdele Rossijskih prakticheskikh rekomendacij po izboru antibiotikov u detej pri infekcijah verhnih i nizhnih dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike // Consilium Medicum. Pediatrija. – 2016. – №2. – S. 6–9 (in Russian)].
6. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство / под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 736 с. [Bolezni uha, gorla i nosa v detskom vozraste: Nacional'noe rukovodstvo / pod red. M.R. Bogomil'skogo, V.R. Chistjakovoj. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 736 s. (in Russian)].
7. Hsieh T.H., Chen P.Y., Huang F.L. et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? // J. Microbiol Immunol Infect. – 2011 Oct. – Vol. 44 (5). – P. 328–332.
8. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Практическое руководство. – М.: Педиатр, 2012 [Tatochenko V.K. Bolezni organov dyhanija u detej. Prakticheskoe rukovodstvo. – M.: Pediatr, 2012 (in Russian)].
9. Chiappini E., Principi N., Mansi N. et al. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines // Clin. Ther. – 2012. Jun. – Vol. 34 (6). – P. 1442–1458.
10. Streptococcal Group A Infection. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. – P. 668–680.
11. Stanford T., Shulman I., Alan L. et al. Management of Group A Streptococcal Pharyngitis. 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases Advance Access. – 2012. – P. 1–17.
12. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. Самсыгиной Г.А. – М.: Пульс, 2013. – 260 с. [Infekcii respiratornogo trakta u detej rannego vozrasta / pod red. Samsyginoj G.A. – M.: Pul's, 2013. – 260 s. (in Russian)].
13. Заплатников А.Л., Короид Н.В., Гирина А.А. и др. Принципы антибактериальной терапии внебольничных инфекций респираторного тракта у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – №2. – С. 34–37 [Zaplatnikov A.L., Koroid N.V., Girina A.A. i dr. Principy antibakterial'noj terapii vnebol'nichnyh infekcij respiratornogo trakta u detej // Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2012. – №2. – S. 34–37 (in Russian)].

Флемоксин Солютаб®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «04» 06 2018 г. №N015435, N015436, N015437, N015438

Торговое название Флемоксин Солютаб®

Международное непатентованное название

Амоксициллин

Лекарственная форма Таблетки диспергируемые 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг

Состав Одна таблетка содержит активное вещество – амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг вспомогательные вещества: целлюлоза диспергируемая, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, ванилин, ароматизатор мандариново-овый, ароматизатор лимонный, сахарин, магния стеарат.

Описание Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальной формы с логотипом фирмы и цифровым обозначением на одной стороне (125 мг – «231», 250 мг – «232», 500 мг – «234», 1000 мг – «236») и риской, на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа Противомикробные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты – пенициллины. Пенициллины широкого спектра действия. Амоксициллин. Код АТХ J01CA04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание Амоксициллин полностью диссоциирует в водном растворе при физиологическом значении pH. Амоксициллин быстро и хорошо всасывается после приема внутрь. При приеме внутрь биодоступность амоксициллина составляет примерно 70%. Время до достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет приблизительно 1 ч.

Распределение Около 18% от общего количества амоксициллина, находящегося в плазме, связывается с белками плазмы. Кажущийся объем распределения составляет приблизительно 0,3–0,4 л/кг. Амоксициллин обнаруживается в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой ткани, мышцах, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин плохо проникает в спинномозговую жидкость. Амоксициллин, как большинство пенициллинов, может обнаруживаться в грудном молоке. Амоксициллин проникает через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивной кислоты в количествах, эквивалентных 10–25% от принятой дозы.

Выведение В основном амоксициллин выводится через почки.

Период полувыведения составляет в среднем 1 ч., а среднее значение общего клиренса составляет примерно 25 л/ч. Примерно 60–70% амоксициллина выводится в неизменном виде с мочой в течение первых 6 ч. после приема однократной дозы 250 мг или 500 мг. Период выведения 50–85% амоксициллина с мочой составил 24 часа.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина.

Возраст Период полувыведения амоксициллина примерно одинаковый у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, у детей старшего возраста и у взрослых. У очень маленьких детей (включая недоношенных новорожденных) амоксициллин в течение первой недели жизни вводят не чаще двух раз в сутки, принимая во внимание незрелость почечного пути выведения. Поскольку у пожилых людей может наблюдаться снижение почечной функции, для данной категории пациентов необходимо с осторожностью подбирать дозу и периодически контролировать функцию почек.

Пол После приема внутрь амоксициллина лицами мужского и женского пола, не было выявлено существенного влияния пола на фармакокинетику амоксициллина.

Нарушение функции почек Общий плазменный клиренс амоксициллина уменьшается пропорционально ухудшению почечной функции.

Печеночная недостаточность Необходимо соблюдать осторожность в отношении пациентов с печеночной недостаточностью, также нужно производить периодический контроль за состоянием функции печени.

Фармакодинамика

Механизм действия Амоксициллин представляет собой полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик), который ингибирует один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки, ПСБ), которые играют роль в биосинтезе пептидогликана. Пептидогликан является структурным элементом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению клеточной стенки, после чего обычно следует лизис и гибель бактериальной клетки.

Амоксициллин разрушается бета-лактамазами, которые могут вырабатываться некоторыми бактериями, что делает их устойчивыми к амоксициллину. Таким образом, спектр активности незащищенного амоксициллина не охватывает микроорганизмы, продуцирующие данные ферменты.

Время, превышающее минимальную ингибирующую концентрацию (>МПК), считается основным определяющим фактором эффективности амоксициллина.

Механизмы резистентности Основными механизмами резистентности к амоксициллину являются:

- ферментативная инактивация бета-лактамазами;
- мутация ПСБ, в результате чего уменьшается сродство антибиотика к мишени.

Непроницаемость бактериальной клеточной стенки или активное выведение антибиотика из клетки (эфлюкс) могут вызвать бактериальную резистентность или способствовать этому у грамотрицательных бактерий.

Показания к применению

Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе:

- острый бактериальный синусит
- острый средний отит
- острый стрептококковый тонзиллит и фарингит
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония
- острый цистит
- бессимптомная бактериурия во время беременности
- острый пиелонефрит
- тифоидная и паратифоидная лихорадка
- дентальный абсцесс с распространяющимся целлюлитом
- инфекции протезированных суставов
- болезнь Лайма
- профилактика эндокардита
- лечения заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*

При выборе антибиотика следует принимать во внимание официальные руководства по антибактериальной терапии.

Способ применения и дозы Флемоксин Солютаб® предназначен только для приема внутрь. Применение Флемоксина Солютаб® не зависит от приема пищи.

Таблетки Флемоксин Солютаб® можно проглотить целиком, запив стаканом воды, или приготовить суспензию, хорошо перемешав в 100 мл воды и выпить. Получившаяся в результате немного сладковатая суспензия обладает легким мандариново-лимонным вкусом.

Дозы При выборе дозы препарата Флемоксин Солютаб® для лечения определенных инфекций следует учитывать следующие факторы:

- Ожидаемые патогены и их вероятная чувствительность к антибактериальным препаратам.
- Тяжесть и локализация инфекции.
- Возраст, вес и функциональность работы почек у пациента, как описано ниже.

Продолжительность лечения зависит от типа инфекции и клинического ответа пациента и должна быть как можно более короткой. Некоторые инфекции подлежат более длительному лечению.

Взрослые и дети ≥40 кг

Показание к применению*	Доза*
Острый бактериальный синусит	250–500 мг каждые 8 часов или 750 мг – 1 г каждые 12 часов
Бессимптомная бактериурия во время беременности	При тяжелых инфекциях 750 мг – 1 г каждые 8 часов
Острый пиелонефрит	Для лечения острого цистита возможен прием по 3 г два раза в сутки
Дентальный абсцесс с распространяющимся целлюлитом	500 мг каждые 8 часов или 750 мг – 1 г каждые 12 часов
Острый цистит	При тяжелых инфекциях 750 мг – 1 г каждые 8 часов в течение 10 дней
Острый средний отит	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Обострение хронического бронхита	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Внебольничная пневмония	500 мг – 2 г каждые 8 часов
Тифоидная и паратифоидная лихорадка	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Инфекции протезированных суставов	2 г перорально, однократная доза за 30–60 минут до процедуры
Профилактика эндокардита	750 мг – 1 г два раза в сутки в комбинации с ингибитором протонной помпы (например, омепразол) и другим антибиотиком (например, кларитромицин, метронидазол) в течение 7 дней
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Ранняя стадия: 500 мг – 1 г каждые 8 часов, максимальная суточная доза 4 г, разделенная на несколько приемов, в течение 14 дней (от 10 до 21 дня) Поздняя стадия (системная инфекция): 500 мг – 2 г каждые 8 часов, максимальная суточная доза 6 г, разделенная на несколько приемов, в течение 10–30 дней
Болезнь Лайма	

* Следует принимать во внимание официальные клинические руководства для каждого из показаний.

Дети <40 кг

Допускается лечение детей таблетками Флемоксин Солютаб®.

Детям с массой тела от 40 кг следует принимать дозу, рекомендованную для взрослых.

Рекомендованная доза у детей с массой тела <40 кг:

Показание к применению*	Доза*
Острый бактериальный синусит	20–90 мг/кг/сутки, разделенные на несколько приёмов
Острый средний отит	
Внебольничная пневмония	
Острый цистит	
Острый пиелонефрит	
Дентальный абсцесс с распространяющимся целлюлитом	40–90 мг/кг/сутки, разделенные на несколько приёмов*
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	
Тифоидная и паратифоидная лихорадка	100 мг/кг/сутки, разделенные на три приёма
Профилактика эндокардита	50 мг/кг перорально, однократная доза за 30–60 минут до процедуры
Болезнь Лайма	Ранняя стадия: 25–50 мг/кг/сутки, разделенные на три приёма, в течение 10–21 дней
	Поздняя стадия (системная инфекция): 100 мг/кг/сутки, разделенные на три приёма, в течение 10–30 дней

+ Следует принимать во внимание официальные руководства для каждого из показаний.

* Только в случае назначения дозы в верхнем диапазоне доз следует рассматривать возможность применения два раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы не требуется.

Приём у пациентов с почечной недостаточностью

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин.)	Взрослые и дети ≥ 40 кг	Дети < 40 кг*
Более 30	Необходимость в корректровке отсутствует	Необходимость в корректровке отсутствует
10–30	Максимум 500 мг два раза в сутки	15 мг/кг два раза в сутки (максимум 500 мг два раза в сутки)
Менее 10	Максимум 500 мг в сутки	15 мг/кг один раз в сутки (максимум 500 мг в сутки)

* В большинстве случаев предпочтение отдается парентеральному лечению.

Прием у пациентов, получающих гемодиализ

Амоксициллин может быть выведен из крови в процессе гемодиализа.

	Гемодиализ
Взрослые и дети ≥ 40 кг	15 мг/кг/сутки однократно Перед гемодиализом необходимо введение одной дополнительной дозы из расчета 15 мг/кг. Для восстановления уровня циркуляции лекарственного средства после гемодиализа необходимо вводить дополнительную дозу из расчета 15 мг/кг.

Приём у пациентов, получающих перитонеальный диализ

Максимум 500 мг амоксициллина в сутки.

Приём у пациентов с нарушениями функции печени

Следует проявлять осторожность и регулярно контролировать функцию печени.

Побочные действия Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), не известно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Наиболее распространенными побочными эффектами являются диарея, тошнота и кожная сыпь.

Часто

- диарея и тошнота
- кожная сыпь

Редко

- рвота
- крапивница и зуд

Очень редко

- кандидоз кожи и слизистых
- обратимая лейкопения (включая тяжелую нейтропению или агранулоцитоз), обратимая тромбоцитопения и гемолитическая анемия
- удлинение времени кровотечения и протромбинового времени
- тяжелые аллергические реакции, такие как ангиодистрофия, анафилаксия, сыпороточная болезнь и гиперчувствительный васкулит
- гиперкинезия, головокружение и судороги
- колит, связанный с приемом антибиотиков (включая псевдомембранный колит и геморрагический колит)
- черный, волосатый язык
- поверхностное обесцвечивание зубов (зарегистрировано у детей. Хорошая гигиена полости рта помогает предотвратить обесцвечивание зубов, которое устраняется посредством чистки зубов)
- гепатит и холестатическая желтуха, умеренное повышение АСТ и/или АЛТ
- кожные реакции, такие как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный и эксфолиативный дерматит, острая обобщенная гнойниковая экзантема (AGEP), лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)
- интерстициальный нефрит
- кристаллурия

Неизвестно

- Реакция Яриша-Герксгеймера, острый коронарный синдром с гиперчувствительностью (синдром Коуниса)
- асептический менингит

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, другим препаратам пенициллинового ряда или к одному из вспомогательных веществ
- гиперчувствительность немедленного типа в анамнезе (анафилаксия) на другой бета-лактамант антибиотик (например, цефалоспорин, карбапенем, монобактам)

Лекарственные взаимодействия

Пробенецид Одновременное применение пробенецида не рекомендуется. Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида может привести к повышению уровня амоксициллина в крови.

Аллопуринол Совместное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином повышает вероятность развития аллергических кожных реакций.

Тетрациклины Тетрациклины и другие бактериостатические антибиотики могут оказывать влияние на бактерицидное действие амоксициллина.

Пероральные антикоагулянты При необходимости одновременного применения с антикоагулянтами необходимо тщательно контролировать протромбиновое время в начале лечения и после прекращения лечения амоксициллином, так как повышается вероятность кровотечения. Так же может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов.

Метотрексат Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, что может сопровождаться усилением токсичности.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности Перед началом лечения амоксициллином следует обратить внимание на предыдущие реакции гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактаманые антибиотики.

Тяжелые, а иногда и смертельные реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и тяжелые кожные реакции) отмечались у пациентов, получавших лечение пенициллином. Такие реакции чаще встречаются у людей, у которых ранее наблюдалась гиперчувствительность на пенициллин и лица с повышенной реактивностью организма. Если возникает аллергическая реакция, следует прекратить лечение амоксициллином и назначить соответствующее альтернативное лечение.

Острый коронарный синдром, связанный с гиперчувствительностью (синдром Кониса)

В редких случаях при лечении амоксициллином сообщалось о реакциях гиперчувствительности (острый коронарный синдром, связанный с гиперчувствительностью), следует принять решение о соответствующем лечении.

Нечувствительные организмы Амоксициллин не подходит для лечения некоторых инфекций, за исключением случаев, когда патогенный микроб был задокументирован и

проявляет чувствительность, или если существует большая степень вероятности, что возбудитель поддается лечению амоксициллином. Особенно это применимо для принятия решения о лечении пациентов с инфекциями мочевых путей и серьезными инфекциями уха, носа и горла.

Судороги Судороги могут возникать у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов, получающих высокие дозы, а также у пациентов с предрасполагающими факторами (например, приступы эпилепсии, лечение эпилепсии или менингеальные расстройства в прошлом). **Почечная недостаточность** У пациентов с почечной недостаточностью дозу следует корректировать в соответствии со степенью почечной недостаточности.

Кожные реакции Возникновение генерализованной эритемы с пустулами и лихорадкой на начальном этапе лечения может являться симптомом острого генерализованного экзантематозного пулстеза (AGEP). В данном случае прием амоксициллина необходимо прекратить, а последующее применение противопоказано.

Следует избегать применения амоксициллина, если подозревается инфекционный мононуклеоз, поскольку последующее возникновение сыпи может быть связано с данным заболеванием после применения амоксициллина.

Реакция Яриша-Герксгеймера После лечения болезни Лайма амоксициллином наблюдалась реакция Яриша-Герксгеймера. Это напрямую связано с бактерицидным действием амоксициллина на бактерии, вызывающие болезнь Лайма, спирохеты *Borrelia burgdorferi*. Пациента необходимо успокоить, что это частое следствие лечения болезни Лайма антибиотиками и обычно оно проходит само по себе.

Черезмерный рост нечувствительных микроорганизмов Длительное использование антибиотиков может иногда приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов. Имеются сообщения о колите, связанном с приемом антибиотиков, что имеет отношение почти ко всем антибактериальным препаратам. Его тяжесть может варьироваться от легкой формы до опасной для жизни. Поэтому важно учитывать данный диагноз у пациентов в случае возникновения диареи вовремя или после применения антибиотиков. В случае колита, связанного с применением антибиотиков, следует немедленно прекратить прием амоксициллина, а также проконсультироваться с врачом и начать соответствующее лечение. Лекарственные средства, ингибирующие перистальтику, противопоказаны в данной ситуации.

Длительное лечение При длительной терапии рекомендуется периодический контроль функционирования систем органов, включая почки, печень и кровотоковую функцию. Имеются сообщения о росте печеночных ферментов и изменении количества клеток крови.

Антикоагулянты У пациентов, получающих амоксициллин, случаи увеличения протромбинового времени были зарегистрированы редко. При одновременном назначении антикоагулянтов следует проводить надлежащее наблюдение. Может потребоваться корректировка дозы пероральных антикоагулянтов для поддержания желаемого уровня антикоагуляции.

Кристаллурия У пациентов с пониженным диурезом кристаллурия наблюдалась очень редко, преимущественно она связана с парентеральным лечением. При введении высоких доз амоксициллина желательно принимать достаточное количество жидкости и обеспечивать хороший диурез для уменьшения вероятности образования амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с катетером мочевого пузыря необходимо регулярно проверять катетер на предмет проходимости.

Влияние на диагностические исследования Увеличение уровня амоксициллина в сыворотке крови и моче может оказать влияние на результаты некоторых лабораторных исследований. Из-за высоких концентраций амоксициллина в моче, химические методы часто дают ложноположительные результаты.

При обнаружении глюкозы в моче во время лечения амоксициллином рекомендуется использовать ферментативные методы определения глюкозооксидазы.

Наличие амоксициллина может влиять на результаты анализа на эстриол у беременных женщин.

Применение в педиатрии Не рекомендуется применение у детей до 1 года. Детям до 9 лет не рекомендуется применять дозировку препарата Флемоксин Солотаб® 500 мг и 1000 мг.

Беременность и период лактации Ограниченные данные об использовании амоксициллина во время беременности не указывают на повышенный риск возникновения врожденных пороков развития. При необходимости назначения препарата в период беременности заранее следует провести оценку соотношения потенциального риска для плода и ожидаемой пользы для женщины. Амоксициллин в незначительном количестве проникает в грудное молоко. Применение в период кормления грудью возможно, однако для предотвращения вероятной сенсibilизации ребенка кормление грудью рекомендуется прекратить.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Следует с осторожностью принимать препарат лицам, управляющим транспортными средствами или работающим с другими механизмами, в связи с риском развития возможных побочных реакций со стороны нервной системы.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея; нарушение водно-электролитного баланса, судороги (у пациентов с нарушенной функцией почек или у получавших высокие дозы препарата).

Лечение: промывание желудка, применение энтеросорбентов (активированный уголь), солевые слабительные средства, коррекция водно-электролитного баланса; при необходимости применять гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка По 5 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают 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 5 лет. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ЧКОО «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК

050059, Республика Казахстан, г. Алматы

Пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Телефон/факс: +7 (727) 311-13-90

E-mail: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

14. Venekamp R.P., Sanders S., Glasziou P.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 1. CD000219.
15. Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J. et al. Diagnosis, Microbial Epidemiology and Antibiotic Treatment of Acute Otitis Media in Children A Systematic Review // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304 (19). – P. 2161–2169.
16. McWilliams C.J., Goldman R.D. Update on acute otitis media in children younger than 2 years of age // *Can Fam Physician.* – 2011. – Vol. 57 (11). – P. 1283–1285.
17. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 131 (3). – P. 964–999.
18. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132 (1). – P. 262–280.
19. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // *РМЖ.* – 2014. – №3. – С. 188–192 [Geppe N.A., Malahov A.B., Volkov I.K. i dr. K voprosu o dal'nejshem razvitii nauchno-prakticheskoj programmy po vnebol'nicnoj pnevmonii u detej // *RMZh.* – 2014. – №3. – S. 188–192 (in Russian)].
20. Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем // *Педиатрия.* – 2015. – №94 (6). – С. 128–133 [Spichak T.V. Respiratornaja mikoplazmennaja infekcija u detej: naskol'ko my prodvinulis' v reshenii problem // *Pediatrija.* – 2015. – №94 (6). – S. 128–133 (in Russian)].
21. Внебольничная пневмония у детей: Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина, Н.А. Геппе, Н.Н. Розиновой. – М.: Оригинал-Макет, 2015. – 68 с. [Vnebol'nicnaja pnevmonija u detej: Klinicheskie rekomendacii / pod red. A.G. Chuchalina, N.A. Geppe, N.N. Rozinovej. – M.: Original-Maket, 2015. – 68 s. (in Russian)].
22. ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>) [VOZ. Informacionnyj bjulleten' №331. Nojabr' 2015 g. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>) (in Russian)].
23. Vega E.M., Manzo R.H., Sola N. Improving the stability of potassium clavulanate in admixture with amoxicillin // *Hospital pharmacist.* – 2008. – Vol. 15. – P. 183–185.
24. Alburyhi M.M., Siab A.A., Noman M.A. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2013. – Vol. 5 (5). – P. 293–296.
25. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солютаб // *Врач.* – 2007. – №3. – С. 1–4 [Ushkalova E. Znachenie lekarstvennyh form dlja racional'noj antibiotikoterapii. Lekarstvennaja forma soljutab // *Vrach.* – 2007. – №3. – S. 1–4 (in Russian)].
26. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков // *Справочник поликлинического врача.* – 2014. – №6. – С. 4–5 [Jakovlev S.V., Dovgan' E.V. Aspekty jeffektivnosti antibiotikov // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* – 2014. – №6. – S. 4–5 (in Russian)].
27. Зырянов К.С., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелищевцев А.А. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? // *Лечащий врач.* – 2015. – №4. – С. 87–90 [Zyrjanov K.S., Belousov Ju.B., Kamaev A.V., Lelishhencev A.A. Preparaty amoksicillina: kak sdelat' pravil'nyj vybor? // *Lechashhij vrach.* – 2015. – №4. – S. 87–90 (in Russian)].
28. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999–2009 гг. // *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* – 2010. – №4. – С. 3–13 [Kozlov R.S., Sivaja O.V., Krechikova O.I. i dr. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam za period 1999–2009 gg. // *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Himioter.* – 2010. – №4. – S. 3–13 (in Russian)].
29. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудинина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2010. – №55. – С. 12–20 [Savinova T.A., Sidorenko S.V., Budanov S.V., Grudinina S.A. Dinamika rasprostraneniya rezistentnosti k beta-laktamnym antibiotikam sredi *Streptococcus pneumoniae* i ee klinicheskaja znachimost' // *Antibiotiki i himioterapija.* – 2010. – №55. – S. 12–20 (in Russian)].
30. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков // *Вестник РАМН.* – 2014. – №7–8. – С. 38–45 [Majanskij N.A., Aljabeva N.M., Lazareva A.V., Katosova L.K.. Serotipovoe raznoobrazie i rezistentnost' pnevmokokkov // *Vestnik RAMN.* – 2014. – №7–8. – S. 38–45 (in Russian)].



Запоры у детей раннего возраста



Н.Л. Пахомовская, к.м.н., А.С. Потапов
Научный Центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Запоры занимают одно из первых мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных и детей 1-го года жизни. Высокая распространенность данной патологии у детей раннего возраста связана с низким уровнем грудного вскармливания, увеличением числа больных с перинатальным гипоксическим повреждением центральной нервной системы (ЦНС), гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. Запоры ухудшают качество жизни ребенка, отрицательно сказываются на росте и развитии детского организма.

Точные статистические данные о частоте запоров у детей отсутствуют. Это связано с недостаточной медицинской культурой населения, отсутствием единых критериев нормальной частоты стула у детей разных возрастных групп. Считается, что запорами страдают 10–25% детского населения, у детей дошкольного возраста запоры диагностируются в 3 раза чаще [1]. Американская академия педиатрии отмечает, что у 95% детей с запорами не выявляется органическая патология толстого кишечника. В то же время среди детей с тяжелой задержкой психомоторного развития и детей с детским церебральным параличом запоры отмечаются соответственно у 50 и 74% пациентов [2].

Запор у ребенка любого возраста, а особенно запор у ребенка в возрасте до 1 года, пугает и смущает родителей. Однако отсутствие элементарных знаний о должной частоте дефекаций у ребенка нередко ведет к несвоевременному обращению к врачу и запаздыванию адекватного лечения. Необходимо помнить, что отсутствие своевременной коррекции запоров приводит к разным осложнениям.

Диагностика и успешная терапия хронических запоров (ХЗ) затруднены отсутствием единых представлений о патогенезе, клас-

сификации и лечении. Из всех функций человеческого организма дефекация является наиболее индивидуальной и до настоящего времени остается одной из наименее понятных и изученных. Взгляды на запоры менялись по мере совершенствования методов исследования моторики толстой кишки, однако, несмотря на очевидный прогресс, достигнутый в этой области, необходимо признать, что наши знания о ее функциях, регуляции, взаимодействии с другими органами остаются недостаточными [3].

Факторы риска

Факторы риска развития запоров у детей очень разнообразны, но для каждого ребенка они индивидуальны. В первую очередь необходимо отметить отягощенный по гастроэнтерологической патологии семейный анамнез. При наличии у родителей ХЗ частота их развития у детей составляет 52% [4]. Патологическое течение беременности и родов может приводить к гипотоническим состояниям кишечника у детей и как следствие – к запорам.

У детей раннего возраста запоры могут носить ложный характер (псевдозапор). Они появляются у детей, находящихся на грудном вскармливании, в результате того, что дети получают недостаточ-

ное количество грудного молока вследствие гипогалактии у матери, вялом сосании, срыгивании, дефеках полости рта. Преходящий (временный) запор у детей раннего возраста развивается на фоне обезвоживания каловых масс, а также при избыточном поступлении солей кальция с пищей, из-за образования труднорастворимых щелочных мыл, уплотняющих каловые массы. Подобная ситуация может наблюдаться при избытке кальция в диете, связанной с передозировкой творога, а также при гипервитаминозе витамина D [5].

К развитию запоров может приводить переход на смешанное или искусственное вскармливание, смена смеси или неправильное вскармливание (алиментарный запор). Кроме того, у грудных детей характер стула часто определяется наличием интеркуррентных заболеваний, осложненным перинатальным анамнезом. В связи с этим посещение врача по поводу запоров, как правило, запаздывает на 3–4 мес. от появления первых тревожных симптомов. Взаимосвязь между запорами и алиментарными факторами, ведущими к их возникновению, не всегда очевидна. Нередко причиной запоров у детей 1-го года жизни бывают высокое содержание железа в заменителях грудного молока, избыточное накопление не-



которых микроэлементов или их недостаточность (например, калия, магния, кальция, цинка), которые долгое время могут протекать субклинически.

Причины

Наиболее частой причиной запоров у детей раннего возраста являются функциональные нарушения толстой кишки, в основе которых лежит нарушение координации тонических и пропульсивных сокращений стенки кишечника, что в большинстве случаев является следствием гипоксически-травматического повреждения ЦНС, чаще всего клинически проявляющееся в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома, а также психоэмоциональные и неврогенные нарушения, которые обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы.

В возрасте 2–3 лет у детей нередко возникает дискоординация моторики прямой кишки и сфинктерного аппарата: спазм анального сфинктера при сокращении прямой кишки вместо его расслабления, что является следствием привычного сдерживания позыва к опорожнению кишечника. В результате происходят уплотнение каловых масс, травматизация слизистой оболочки прямой кишки, развитие реактивного воспаления (проктит, проктосигмоидит), возникают боли при дефекации и страх перед ней, усугубляются невротические нарушения.

В развитии запоров у детей немаловажную роль играет отсутствие или задержка формирования рефлекса на дефекацию (условно-рефлекторные или психогенные запоры). Подобные нарушения наиболее часто отмечаются у стеснительных детей в период адаптации к новым условиям (детский сад).

Как правило, при выраженных вегето-висцеральных нарушениях изменения со стороны ЖКТ быстро теряют функциональный характер: присоединяются дисбактериоз, вторичная ферментативная недостаточность, нарушения всасывания. Нарушения моторики

органов пищеварения любого происхождения неизбежно вызывают вторичные изменения, главными из которых являются нарушения процессов переваривания и всасывания, а также микробиоциноза кишечника. Перечисленные нарушения усугубляют моторные, замыкая патогенетический «порочный круг» (см. рисунок).

Согласно литературным данным, у 10% новорожденных и подавляющего большинства (90%) детей 1-го года жизни запоры носят функциональный характер и могут быть расценены как проявления вегетовисцерального синдрома перинатального поражения ЦНС [6]. Однако у части детей ХЗ могут быть обусловлены органическими причинами: врожденными (болезнь Гиршпрунга, долихосигма) или приобретенными (полипы, анальные трещины и др.). ХЗ могут быть самостоятельными или сопутствовать другим заболеваниям (гипотиреоз, рахит, пороки сердца, повреждения головного или спинного мозга).

По мнению большинства авторов, запор – нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервала между дефекациями (по сравнению с индивидуальной нормой) или систематическим недостаточным опорожнением. В настоящее время не существует четкой трактовки понятия запора. Особенно это относится к детям, поскольку у них имеются не только варианты нормы, связанные с периодами детского возраста, но и индивидуальные особенности

выделительной функции толстой кишки. В физиологических условиях частота стула может варьироваться в зависимости от характера питания, количества употребляемой жидкости, социальных условий, характерологических особенностей ребенка (стеснительности, суетливости, скрытности) и ряда других обстоятельств.

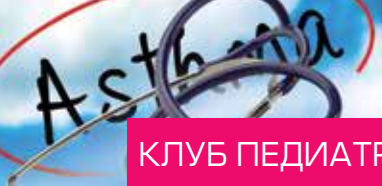
В разном возрасте частота стула у детей различна.

Здоровый новорожденный на грудном вскармливании может иметь стул до 6 раз в сутки, в соответствии с количеством кормлений. Постепенно кратность стула уменьшается, а консистенция кала уплотняется и к 4–6 мес. (периоду введения прикорма) дефекация должна быть не менее 2 раз в день. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, нормальным считается стул 1 раз в день, но в определенное время. Для более старшего возраста нормальными колебаниями частоты дефекаций считаются от 3 раз в день до 3 раз в неделю. Исходя из этих представлений, о запоре у детей до 3 лет можно говорить при частоте стула реже 6 раз в неделю, для детей старше 3 лет – реже 3 раз в неделю [4]. Практикующий врач может использовать следующий критерий запора у детей старше 3 лет – отсутствие самостоятельного стула в течение 36 ч., т.е. нормальная частота стула должна составлять не менее 6 раз за 7 дней [7].

Проявлениями запора у детей являются не только урежение частоты дефекаций, но и изменение



Рисунок. Последствия моторных нарушений ЖКТ



характера стула. Стул у здорового ребенка 1-го года жизни имеет кашицеобразную консистенцию. Появление плотного или фрагментированного кала также является признаком запора. Кроме того, запором считают те случаи, когда у ребенка отмечается болезненная дефекация плотным по консистенции калом при частоте стула, соответствующей возрастной норме [8]. Ощущение натуживания при ежедневной дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, изменение характера стула («овечий» кал, большой диаметр калового цилиндра) также свидетельствуют о ХЗ. Критерием ХЗ у детей является стойкое, продолжающееся более 3 мес. урежение ритма дефекации.

Терапия

Терапия запоров должна быть комплексной, непрерывной и длительной и включать в себя не только медикаментозные препараты, но и режимные рекомендации, коррекцию диеты. У детей раннего возраста, особенно новорожденных и детей 1-го года жизни, основой лечения являются диетотерапия с использованием лечебных специализированных смесей, содержащих загустители, введение в рацион кисломолочных продуктов, своевременное введение обогащенных клетчаткой продуктов прикорма.

Правильный режим питания и питьевой режим необходимы и матери, если ребенок находится на грудном вскармливании. Грудным детям необходимо ввести в рацион фруктово-яблочное пюре: яблочное, абрикосовое, персиковое, из чернослива, а также обеспечить достаточный прием жидкости. При непереносимости молока необходим перевод ребенка на искусственное вскармливание.

У детей старше 1 года возможно добавление в пищу пшеничных отрубей, необходимо также изменить рацион питания в сторону увеличения количества потребляемой гидрофильной клетчатки и жидкости [9].

В рацион следует добавить кабачки, тыкву, патиссоны в терми-

чески обработанном виде, а также растительное масло – с целью достижения холекинетического эффекта. Ведь известно, что желчь является лучшим естественным прокинетином, а пектин, содержащийся в яблоках, бананах, персиках, ягодах, кроме увеличения объема каловых масс обеспечивает нормализацию микробного пейзажа. При отсутствии или слабо выраженном эффекте диетотерапии назначают медикаментозное лечение с использованием препаратов, стимулирующих моторную функцию ЖКТ и обладающих слабительным действием.

Немаловажную роль в лечении ХЗ у детей играет формирование устойчивого рефлекса на дефекацию. Акт дефекации должен осуществляться в комфортных условиях в физиологичном положении с обязательной опорой для ног. Следует рекомендовать родителям вести дневник дефекации, хотя бы в течение 2 нед. по дням отмечая время дефекации, характер и объем каловых масс.

Дети, которые долго страдают запорами и/или имеют энкопрез, нуждаются в длительном систематическом лечении. Кроме диетотерапии, в этих случаях показано назначение медикаментозных средств, очистительных гипертонических клизм, физиотерапии. Медикаментозная терапия включает назначение слабительных препаратов, прокинетики, препаратов для коррекции дисбиоза, метаболическую терапию.

Самолечение слабительными средствами, клизмы, свечи, стимуляции аноректальной области чаще не оказывают желаемого эффекта при отсутствии установленного

диагноза, определения причины и механизмов запора. Как и анальгетики, слабительные препараты наиболее часто приобретаются пациентами без предварительной консультации врача. Злоупотребление слабительными и незнание элементарных правил их назначения может приносить вред и чревато возникновением побочных реакций и осложнений. Применение слабительных препаратов в педиатрической практике ограничено и особенностями физиологии детского кишечника: более высокой чувствительностью к изменению микробного пейзажа, незрелостью ферментных систем, сложностью и сочетанностью патологии, приводящей к формированию запоров. Слабительные препараты разделяют на следующие группы:

1. Препараты, увеличивающие объем содержимого кишечника (агар-агар, морская капуста, льняное семя, целлюлоза, лактулоза), и солевые слабительные (натрия сульфат, магния сульфат). Их действие приводит к увеличению объема кишечного содержимого, размягчению консистенции каловых масс, уменьшению времени пассажа содержимого по кишечнику.
2. Препараты, стимулирующие действие кишечника, вызывающие раздражение рецепторов слизистой оболочки толстой кишки (корень крушины, лист сенны, Регулакс, Бисакодил, касторовое масло).
3. Препараты, размягчающие фекалии (вазелиновое масло).

Механизм послабляющего действия определяет показания к на-

Таблица. Режимы дозирования препарата Дюфалак при лечении запоров

Возраст	Начальная доза, мл	Поддерживающая доза, мл
Дети до 1 года	5	5
Дети 1–6 лет	5–10	5–10
Дети 7–14 лет	15	10–15
Взрослые	15–45	15–30



значению того или иного лекарства. У детей существуют определенные ограничения и даже противопоказания к назначению слабительных средств. Например, введение в рацион большого количества балластных веществ (клетчатки) не всегда возможно в связи с тем, что они утоляют голод, уменьшая потребление основных нутриентов, вызывают повышение давления в кишках и метеоризм. Кроме того, выявлено, что пшеничные отруби вызывают преобладание роста протеолитических кишечных бактерий над сахаролитическими, что может приводить к гематологическим сдвигам. Слабительные на основе сенны и крушины, Бисакодил и фенолфталеин не должны длительно использоваться у детей, поскольку достоверно определены их мутагенные свойства и способность вызывать дегенеративные изменения в нервной системе толстой кишки. Метаболиты антрохинонов, попадая в энтерогепатическую циркуляцию, накапливаются в почках и очень медленно выводятся, вызывая повышенный риск развития карциномы мочевого тракта. В ряде стран (Канада, США, Италия) фенолфталеин, Бисакодил, пикосульфат натрия сняты с производства с 1999 г.

Отличительной чертой терапии ХЗ в детской практике является длительность лечения, которая может исчисляться неделями с целью выработки правильного ритма дефекации. Поэтому столь важными представляются показатели токсичности используемых слабительных препаратов и оценка побочных реакций при их применении. Большинство прокинетики не находят применения в детской практике в связи с наличием выраженных побочных эффектов. Кроме того, не все слабительные могут применяться у новорожденных и детей 1-го года жизни. Исключение составляют препараты лактулозы, в частности Дюфалак (Abbott Laboratories). Препарат выпускается в виде удобного для применения сиропа и разрешен для использования с первых дней жизни. В настоящее время не

зарегистрировано никаких данных о злоупотреблении лактулозой, хотя как слабительное у детей она стала применяться около 50 лет назад. Лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, всасывается в малых количествах (0,2–2,8%) и в неизменном виде определяется в моче. Доля всасывания может быть несколько выше в том случае, если поражены или атрофированы ворсинки тонкой кишки. У детей, страдающих глютеновой энтеропатией, усиления всасывания не наблюдается.

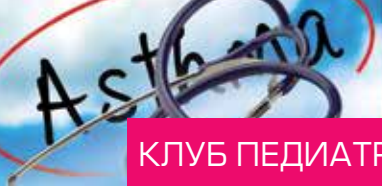
Лактулоза, являясь изомером лактозы, не расщепляется в пищеварительном тракте и, поступая в неизменном виде в толстую кишку, повышает осмотическое давление, оказывая умеренный слабительный эффект. Утилизация лактулозы осуществляется кишечными микроорганизмами, преимущественно *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bifidus*. Продуктами метаболизма лактулозы являются короткоцепочечные жирные кислоты (молочная, уксусная, пропионовая, масляная), снижающие значения pH в просвете толстой кишки, что создает условия для роста нормальной микрофлоры, которая в свою очередь оказывает антагонистическое действие на условно-патогенные микроорганизмы (бактероиды, эшерихии) [6].

Лактулоза способствует восстановлению нормального состава микрофлоры кишечника не менее чем у 79% пациентов, а также создает неблагоприятные условия в кишечнике для ряда патогенных микроорганизмов, в том числе у больных с хроническим сальмонеллезом и избыточным ростом микробов рода *Clostridium* [10]. Также имеет значение стимулирование лактулозой роста ацидофильной флоры, в результате чего угнетается размножение протеолитических бактерий и уменьшаются проявления каловой интоксикации у детей с ХЗ [11]. Нормализация микрофлоры кишечника на фоне приема Дюфалака открывает широкие возможности использования этого препарата в качестве пробиотика у

детей с нарушениями баланса биоценоза ЖКТ. По данным литературы, благодаря пребиотическим и антагонистическим свойствам лактулозы по отношению к патогенной и условно-патогенной флоре у 75% детей раннего возраста отмечалось улучшение характера и консистенции стула, исчезновение патологических примесей (зелени, слизи), непереваренных комочков, не требовалось дополнительного назначения эубиотиков [6].

Увеличивая осмотическое давление в кишечнике примерно в 4 раза, лактулоза обладает менее выраженным осмотическим эффектом, чем неабсорбируемые соли, увеличивающие осмотическое давление в десятки раз. Это снижает потерю воды организмом, но позволяет уменьшить всасывание воды в толстой кишке. Так как лактулоза не расщепляется в тонкой кишке, ее применение не влияет на электролитный состав крови и не приводит к потере электролитов через ЖКТ. Эти два фактора имеют большое значение для новорожденных и грудных детей, которые склонны к развитию экзикоза.

Доза Дюфалака подбирается индивидуально и зависит от многих факторов, в том числе от возраста ребенка и характера сопутствующей патологии. У новорожденных и детей первых месяцев жизни большое значение имеет степень зрелости детского организма, а следовательно – функциональные возможности ЖКТ. Рекомендуемая доза для детей 1-го года жизни составляет 5 мл сиропа. Препарат назначается обычно 1 раз в сутки в первой половине дня, в связи с тем что привыкания к препарату не наблюдается, отсутствует необходимость строго ограничивать длительность приема препарата. У детей старше 1 года рекомендуемая стартовая доза также составляет 5 мл сиропа Дюфалак с последующим, при необходимости, увеличением дозы препарата до эффективно действующей, которая может колебаться от 5 до 10 мл. Примерные возрастные дозы препарата Дюфалак для лечения запоров у де-



тей представлены в таблице. Противопоказаниями к назначению Дюфалака являются галактоземия, непроходимость кишечника, индивидуальная непереносимость. Относительными противопоказаниями служат лактазная недостаточность, острые воспалительные заболевания кишечника.

Наиболее частым побочным эффектом слабительных препаратов являются боли в животе, возникающие в 20–45% случаев. При приеме лактулозы боли в животе появляются не более чем у 2–3% детей, носят временный характер, обусловлены рефлексорными реакциями. Самостоятельно купируются и не требуют отмены препарата. Низкая частота встречаемости побочных эффектов на фоне терапии Дюфалаком подтверждается рядом исследователей [6].

При использовании Дюфалака в лечении 58 детей на базе гастроэнтерологического отделения НЦЗД РАМН положительная динамика

отмечалась на 2–5-е сутки при отсутствии побочных эффектов [12]. Из всех слабительных Дюфалак является препаратом выбора у детей, особенно в возрасте до 1 года, когда возможности диетической коррекции ограничены.

Как правило, в терапии хронического толстокишечного стаза неизбежна комбинация слабительных препаратов с желчегонными, спазмолитическими, седативными и местными (свечами, мазями) средствами.

Особое место в лечении запоров занимают клизмы. Вид клизмы и объем вводимой жидкости подбирают в каждом случае индивидуально. При длительных запорах и каловой интоксикации применение клизм предпочтительно в течение 3–4 нед. Педиатры чаще сталкиваются с условно-рефлексорными запорами, при которых можно ограничиться непродолжительным курсом (5–10 дней) и небольшими объемами жидкости. Основной

подход при подборе объема клизмы – определение ее минимального объема, при котором происходит дефекация. Также хороший эффект в лечение запоров дает применение физиотерапевтических методов лечения, криомассаж, лечебная физкультура.

Проблема ХЗ в настоящее время является одной из актуальных в детской гастроэнтерологии. Лечение запоров представляет собой сложную задачу, которая требует от педиатра знания патофизиологии кишечника и особенностей детского возраста. Адекватная терапия, которую следует назначать как можно раньше, может значительно улучшить прогноз заболевания. Профилактические мероприятия должны включать сбалансированное питание и достаточное количество жидкости, а двигательная активность и воспитание у детей позывов на дефекацию позволяют значительно снизить риск развития запоров в детском возрасте. ■

Список литературы

1. Rubin G., Dale A. Chronic constipation children. *BMJ*. – 2006; 333: 1051–5.
2. Kamm M.A., Lennard-Jones J.E. Constipation. Petersfield (UK), Bristol (USA), 1994.
3. Мазурин А.В., Цветкова Л.Н., Филин В.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. *Педиатрия*. – 2000; 5: 19–22.
4. Алиева Э.И. Современные вопросы клиники, диагностики и лечения запоров у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – С. 5–6.
5. Захарова И.Н., Малова Н.Е., Колобашкина И.М. Запоры у детей. *Рус. мед. журн.* – 2005; 13 (1): 56–64.
6. Яцык Г.В., Беляева И.А. Лечение запоров у новорожденных и детей первого года жизни препаратами лактулозы. *Вопр. совр. педиатрии*. – 2002; 1 (4): 86–8.
7. American Medical Association: Drug evaluation annual, 1992.
8. Детская гастроэнтерология. Избранные главы. Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 499–530.
9. Felt-Bersma R.J., Poen A.C., Cuesta M.A., Meuwissen S.G. Referral for anorectal function evaluation: therapeutic implications and reassurance. *Eur J. Gastroenterol Hepatol*. – 1999; 11 (3): 289–94.
10. Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al. Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector. *Aliment Pharmacol Ther*. – 1995; 9 (1): 69–73.
11. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Тихонов В.В. Применение Нормазе у недоношенных детей первого месяца жизни. Тезисы конференции «Применение препарата Нормазе в педиатрии». – М., 1992. – С. 34–6.
12. Цимбалова Е.Г., Потопов А.С., Баранов К.Н. Хронические запоры у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. – 2002; 1 (6): 56–61.

Впервые опубликовано в журнале «*Consilium Medicum. Педиатрия*», Приложение, №3, 2012 г., стр. 84–87.



Дюфалак®
Лактулоза



**Дюфалак® - двойное действие:
Помогает при запоре
Регулирует ритм толстого кишечника
Если хочешь мягкий как - то попробуй Дюфалак®!**

Регистрационное удостоверение РК-ЛС - 5№18066 от 01.07.2016 г., без ограничения срока действия

Международное непатентованное название. Лактулоза

Показания к применению.

Запоры (регуляция физиологического ритма толстой кишки); состояния, требующие размягчения стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и перианальной области); печеночная энцефалопатия (лечение и профилактика печеночной комы или прекомы)

Способ применения и дозы.

Дюфалак® сироп для приема внутрь можно принимать разбавленным или неразбавленным. Однократную дозу следует проглатывать сразу и не держать во рту продолжительное время. Дозировку препарата подбирают в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Если рекомендован однократный прием препарата, то суточную дозу надо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. Для лечения шпорой и размягчения стула в медицинских целях: Суточную дозу Дюфалака можно принимать однократно или разделить на два приема, используя мерный колпачок. Через несколько дней от начала лечения можно перейти на поддерживающую дозу, в зависимости от терапевтического эффекта.
Взрослые и подростки: начальная доза 15-45 мл, поддерживающая доза 15-30 мл. *Дети до 1 года:* начальная доза до 5 мл, поддерживающая доза до 5 мл. *Для лечения печёночной комы и прекомы (только для взрослых):* начальная доза по 30-45 мл 3-4 раза в день. Затем переходят на поддерживающую дозу, так чтобы мягкий стул был 2-3 раза в день.

Побочные действия

В первые дни лечения возможно развитие метеоризма. Как правило, он проходит через несколько дней. Другие частые нежелательные эффекты: боли в животе, тошнота, рвота. При приеме более высоких доз, чем рекомендовано в инструкции, могут развиваться боль в животе и диарея. В таких случаях необходимо снижение дозы. В случае применения повышенных доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациентов могут развиваться нарушения электролитного баланса вследствие диареи.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лактулозе или любому другому ингредиенту. Галактоземия. Кишечная непроходимость, перфорация или риск перфорации желудочно-кишечного тракта.

Условия отпуска из аптек. Без рецепта

Применения при беременности и в период лактации.

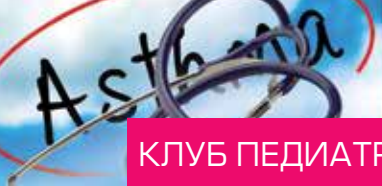
Дюфалак® можно применять у беременных и кормящих женщин

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

Представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Республике Казахстан, г. Алматы, 050059, пр. Досык 117/6. Бизнес-центр «Хан Тенгри-2».
Тел: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644, e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Перед применением внимательно изучите инструкцию.

KZ-3KZ-DULAC 170059a



УДК 616–579.8

Новая эра коррекции микробиома кишечника у детей



У.А. Халилова, В.В. Скворцов, Б.Н. Левитан, Д.А. Железнова, А.В. Борисенко, К.В. Ким, А.А. Бессонов, Н.А. Пролейская
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам применения нового поколения препаратов для устранения и профилактики дисбактериоза в педиатрической практике.

Ключевые слова: дисбактериоз, АБТ, антибиотикоассоциированная диарея, ЖКТ, пробиотики, пребиотики, метабитики, Хилак® форте.

U.A. Khalilova, V.V. Skvortsov, B.N. Levitan, D.A. Zheleznova, A.V. Borisenko, K.V. Kim, A.A. Bessonov, N.A. Proleiskaya
VSMU, Volgograd

A new era of correction of intestinal microbiome in children

This article focuses on the use of a new generation of drugs to eliminate and prevent dysbiosis in pediatric practice.

Keywords: dysbacteriosis, ABT, antibiotic-associated diarrhea, gastrointestinal tract, probiotics, prebiotics, metabiotics, Hilak® forte.

В летописи истории мировой медицины особая страница отведена одному из величайших открытий XX в., обеспечившему сохранение жизни миллионам больных, – получению антибактериальных препаратов. Современная медицина немыслима без антибактериальной терапии. Значение эры антибиотиков можно показать на конкретном примере, особенно понятном врачам-педиатрам: летальность от пневмонии детей до 3 лет до применения антибиотиков составляла 30%, детей старше 3 лет – 15%, летальность от крупозной пневмонии – 84,5%. Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрии классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал [4, 5].

Перед педиатрами стоит задача сделать антибактериальное лечение детей целенаправленным, менее травмирующим и более безопасным в отношении нежелательных эффектов.

Полноценное пищеварение и защита организма невозможны без

участия бактерий, населяющих кишечник человека. Под воздействием неблагоприятных факторов в микрофлоре может наблюдаться дисбактериоз [2]. Дисбактериоз определяется нарушением баланса между «полезными» и «вредными» бактериями кишечника. Помимо нарушений в работе желудочно-кишечного тракта, это негативно отражается на состоянии организма в целом.

К сожалению, этому состоянию подвержена большая часть населения вследствие несбалансированного питания, приема антибиотиков и ряда других причин. Как стало известно из исследований [1, 3] последних лет, кишечник человека в норме заселяют не менее 1057 видов микроорганизмов. По меньшей мере 957 их них – это бактерии. Некоторые виды количественно доминируют над другими. В среднем $79 \pm 7\%$ содержимого стула в норме составляет вода. На каждый грамм сухого остатка стула приходится в среднем порядка $4,75 \times 10^{11}$ микроорганизмов.

Из них у взрослого $\approx 24,2\%$ (т.е. примерно каждый четвертый) – это анаэробная грамотрицательная палочка *Bacteroides fragilis*. Еще $\approx 10,9\%$ представлены *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Bifidobacterium breve*. И еще $\approx 1,3\%$ – это *Lactobacillus acidophilus*. Группа *Escherichia coli* составляет около 0,06% всех бактерий кишечника. Данные микроорганизмы сосуществуют в сложном равновесии [4].

При отсутствии мальабсорбции белки, жиры и перевариваемые углеводы пищи почти полностью всасываются в тонкой кишке. Поэтому микроорганизмы нормальной микрофлоры толстой кишки вынуждены существовать в условиях ограниченного притока нутриентов. Хорошо установлено, что важным источником пищи и регулятором их роста являются так называемые растворимые неперевариваемые углеводы (растворимые пищевые волокна): галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды, инулин [6].



Как и все живые организмы, микроорганизмы толстой кишки человека, потребляя питательные вещества (т.е. растворимые пищевые волокна) метаболизируют их, т.е. включают в свой уникальный процесс обмена веществ. Часть пищевых волокон идет на построение собственных структурных и функциональных компонентов клетки микроорганизма, часть окисляется с выделением необходимой для жизнедеятельности энергии, а из части образуются другие вещества, которые микроорганизмы выделяют обратно вовне.

К этим метаболитам относятся хорошо известные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), являющиеся легкоусвояемым питанием для эпителиальных клеток толстого (и тонкого) кишечника, молочная кислота и множество факторов роста и ингибиторов роста микрофлоры кишечника [2, 7]. Поскольку эпителиальные клетки толстой кишки, так же, как и микрофлора толстой кишки, лишены доступа к большинству питательных веществ, которые мы потребляем с пищей, в своих пищевых потребностях они в значительной степени зависят от метаболитов, которые вырабатывают представители нормальной микрофлоры из пребиотических пищевых волокон. При подавлении микрофлоры антибиотиками синтез метаболитов существенно уменьшается [8].

До настоящего времени отмечаются случаи нерационального применения антибактериальных лекарственных средств (АБС): назначение без наличия показаний, «на всякий случай», нарушение схем их применения, широкое назначение АБС-резерва. Большинство авторов полагают, что можно говорить не только о нежелательных реакциях и побочных эффектах, но и о глобальных тенденциях антибиотикотерапии. Так, наряду с очевидными успехами антибиотикотерапии появились многочисленные со-

общения о развитии антибиотикорезистентности, лекарственной аллергии, токсических осложнениях, суперинфекции, нарушениях микроэкологии человеческого организма [10].

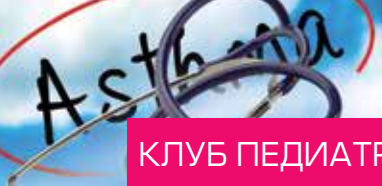
В связи с этим в научной литературе последних лет появилась концепция способности антибиотика оказывать сопутствующий ущерб (*collateral damage*). Согласно современным представлениям, *collateral damage* – термин, используемый для описания экологически нежелательных эффектов антимикробной терапии. Например, селекция лекарственно-устойчивых микроорганизмов, колонизация условно-патогенной микробной флоры и развитие инфекции, вызванной множественно-устойчивыми бактериями. Бурное развитие исследований по изучению антибиотикорезистентности бактерий дает основание утверждать, что в ближайшие 20 лет клиницисты лишатся последних эффективных антибактериальных препаратов.

По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control), ежегодно в Евросоюзе по вине устойчивых к антибиотикам бактерий гибнет около 25 тыс. человек [11, 12]. М. Valvano и соавт. из Западного университета (Western University), Канада, установили, что, как только количество антибиотикорезистентных бактерий в микробной популяции возрастает, они начинают синтезировать и выпускать в окружающую среду небольшие молекулы, которые поглощаются теми бактериями, которые еще не успели выработать устойчивость к препарату. Такое химическое явление было обнаружено среди *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia* (возбудителя тяжелых инфекционных заболеваний у больных муковисцидозом).

Кроме того, было доказано, что быстрее других выработав-

шие резистентность бактерии начинают синтезировать белок, который связывается с антибиотиком и блокирует его действие. В результате концентрация антибиотика в органе-мишени быстро снижается [9, 10]. Что касается другой составной части *collateral damage*, то анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень изменений состава слизи и кишечной микрофлоры в результате приема антибиотиков. Установлено, что в кишечнике на фоне антибиотикотерапии вырабатывается меньше слизи, наблюдается деструктуризация муцинов, меняется состав микробиоты, повышается проницаемость кишечной стенки и возникает патологическая транслокация токсинов и кишечных микроорганизмов в открытый кровоток и лимфу. Знание этого фактора риска очень важно для врача первичного звена, постоянно работающего с пациентом, потому что его роль в профилактике таких нарушений микрофлоры переоценить невозможно [13].

В ряде работ указывается, что, помимо антибиотикотерапии, существенные изменения биоценоза происходят в результате воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы [12–15]. Большинство антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя их действия различаются. В частности, цефалоспорины угнетают рост *Escherichia coli*, лакто- и бифидобактерий, способствуют росту численности энтерококков, клебсиелл, протеев, синегнойной палочки, стафилококков, *C. difficile* и энтеротоксин-продуцирующих *C. perfringens*. Ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, лишь минимально подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, способствует некоторому увели-



чению популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*.

Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. Макролиды умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры и способствуют росту клебсиелл, протеев, псевдомонад и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микроорганизмов ряда *Enterobacteriaceae*, в меньшей степени энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile* [16]. *C. difficile*, будучи анаэробом и обладая природной устойчивостью к большинству антимикробных препаратов, при нарушении баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта из-за приема антибиотиков вызывает различную по степени тяжести диарею, от легкой до жизнеугрожающей. К сожалению, национальные данные, касающиеся эпидемиологии данного возбудителя, отсутствуют, хотя зарубежные источники относят антибиотикоассоциированную диарею к группе наиболее частых осложнений антибактериальной терапии у госпитализированных больных [17].

В настоящее время одним из перспективных направлений в терапевтической коррекции нарушений микробиоценоза является метабиотическая терапия.

Для восстановления кишечной микрофлоры традиционно используются несколько групп препаратов: пребиотики, пробиотики и метабиотики. Большое количество представителей всех этих групп нашло свое место на полках аптек. Как же в них разобраться и понять разницу, и главное, что подходит в каждом конкретном случае?

Пробиотики. 1960-е. Чужеродные микроорганизмы, подсеменяемые в кишечник

Пребиотики. 1980-е. Источник питания, способствующий росту микроорганизмов

Синбиотики. 1990-е. Комбинация пребиотиков и пробиотиков

Метабиотики. XX-й век. Катализатор роста своей микрофлоры. Совершенно иной принцип действий!

Начнем с пробиотиков. **Пробиотики** – это живые культуры, аналогичные естественной микрофлоре. Казалось бы, что может быть лучше для восстановления баланса микрофлоры?

Однако, не все так просто! Дело в том, что при прохождении через пищеварительный тракт человека большая часть микроорганизмов, входящих в состав пробиотика, гибнет под влиянием кислоты желудочного сока, желчи и пищеварительных ферментов [18]. Но даже та незначительная часть, которая доходит до места назначения, действует не сразу. Чаще всего в пробиотик входят высушенные (т.н. лиофилизированные) бактерии.

Такие бактерии могут долго храниться на полке склада или аптеки, но, по данным литературы, после проглатывания им требуется 8–10 часов для активации и выработки активных метаболитов. В то же время при диарее время нахождения пищи в кишечнике существенно сокращается за счет ускоренной перистальтики (у детей до 5 часов). И получается, что пробиотики могут вывестись из организма раньше, чем начнут действовать. Кроме того, из-за чувствительности к большинству антибиотиков, совместный приём живых пробиотических бактерий с последними может привести к гибели пробиотика или к невозможности полезных бактерий из него размножиться после попадания в кишечник [19].

Пребиотики – это пищевые волокна, в основном углеводы, которые не перевариваются человеком, но служат питательной средой для микрофлоры, стимулируя её рост и жизнедеятельность. Их потребление (в количестве 14 г на каждые 1000 ккал рациона) рекомендовано всем здоровым людям. Но эффективны ли пребиотики при диарее, связанной с приемом

антибиотиков? На этот вопрос нет однозначного ответа.

В связи со всем вышесказанным при диарее и дисбактериозе, вызванных приёмом антибиотиков, наиболее рациональным представляется применение так называемых метабиотиков.

Метабиотики – это новое поколение препаратов для устранения и профилактики дисбактериоза [20].

Метабиотики – полезные метаболические продукты пробиотических бактерий, которые не только способствуют росту полезной микрофлоры, но и подавляют вредоносную. Метабиотики создают благоприятное окружение как для полезных бактерий, так и для эпителия кишечника.

Метабиотики содержат уже готовые активные метаболиты известных представителей естественной микрофлоры. При попадании в кишечник они начинают действовать немедленно, не требуя времени для активации. Метабиотики, являясь продуктами метаболизма, а не живыми организмами, не разрушаются под воздействием желудочного сока, пищеварительных ферментов и не повреждаются в случае приёма антибиотиков [21].

На Российском рынке метабиотиком №1 является **Хилак® форте**. Хилак® форте – метабиотик, содержащий продукты метаболизма 4 видов бактерий: кишечной палочки, *Enterococcus faecalis* (раньше он назывался *Streptococcus faecalis*) и двух лактобацилл.

Хилак® форте – это капли для приема внутрь по 30 или 100 мл во флаконах. Одна капля препарата по активности действия соответствует биосинтетическим веществам 1010 бактерий. Поддержанию низких значений pH способствует не только биосинтетическая молочная кислота, но и буферные соли, восстанавливающие pH среды до необходимых значений [3].

Отличительными особенностями данной категории препаратов являются отсутствие в их



составе живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными типами метаболизма – сахаролитическим (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*) и протеолитическим (*Escherichia*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*). В связи с этим применение препарата Хилак® форте показано для профилактики нарушений микрофлоры под воздействием антибиотиков [22].

Основные механизмы лечебного действия Хилак® форте опосредуются широким спектром разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов группы В и К, восстановление нарушенных иммунологических реакций. Существует ряд отечественных и зарубежных работ, посвященных практическому использованию препарата Хилак® форте.

В исследовании А.А. Авакова и соавт. (2004) было показано протективное действие данного препарата на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками (с первого дня лечения) и его способность защищать слизистую оболочку толстой кишки от токсического действия антибиотиков [11, 12]. Хилак® форте оказывает одновременно санирующее действие и стимулирует регенерацию физиологической флоры. Молочная кислота создает неблагоприятные для патогенных микроорганизмов условия.

Применение Хилак® форте в сочетании с антибиотиками приводило к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, кишечной диспепсии, нормализации стула, чем у пациентов, принимавших бифидумбактерин и лактобактерин.

Существенные изменения на фоне применения данного метаболитного пробиотика опреде-

лялись и при морфологическом исследовании у этих пациентов: уменьшение выраженности процессов воспаления, увеличение толщины слизистой оболочки толстой кишки, высоты эпителия и глубины крипт. Было выявлено значительное возрастание частоты митозов в эпителии крипт, что свидетельствовало о том, что Хилак® форте активизирует процесс репарации слизистой. Препарат назначают по 15–30 капель 3 р./сут. внутрь до или во время еды до улучшения состояния (2–4 нед.), затем первоначальную дозу уменьшают наполовину. Хилак® форте можно применять и при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке как на фоне антибактериальной терапии, так и после нее.

В последние годы получены объективные данные об эффективности использования данной группы препаратов в профилактике и лечении ОРИ. Так, в исследовании de Vrese М. при использовании комплекса пробиотических бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) наблюдали существенное снижение выраженности основных симптомов ОРЗ, средней продолжительности заболевания, а также длительность лихорадочной реакции [2].

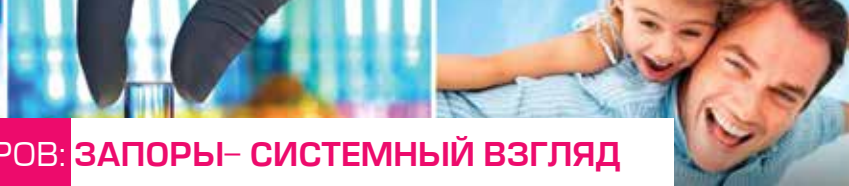
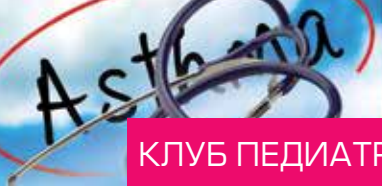
Ведущим механизмом полученных эффектов явилась биоценоз-опосредованная активация клеточного иммунитета – повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и Т-хелперов (CD4⁺). В ходе другого исследования прием мультипробиотического комплекса (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*) сопровождался снижением числа потенциально патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и бета-гемолитический стрептококк группы А) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей [1, 9].

Учитывая тот факт, что в этих исследованиях пробиотические микроорганизмы не обнаруживали в микрофлоре полости носа после их приема, полагают, что этот феномен обусловлен не конкурентным или бактерицидным действием пробиотиков, а повышением иммунного ответа организма. Становится очевидным, что терапевтическая эффективность метаболитов не ограничивается только коррекцией микробиологических нарушений в отдельно взятом биотопе, а посредством активации системы иммунологического гомеостаза способна повысить эффективность лечения различных заболеваний, в том числе ОРИ [8].

Включение метаболита Хилак® форте в комплексную терапию осложненных форм острых респираторных инфекций у детей приводит к сокращению длительности основных клинических симптомов, осложнений, уменьшает выраженность дисбиотических нарушений, повышая уровень облигатной микрофлоры кишечника, обеспечивает профилактику антибиотикоассоциированных диарей [15].

Для удобства применения разработан Хилак® форте в форме саше. Одно саше представляет собой разовую дозу препарата. То есть, не требуется дозировать препарат, как в случае с каплями. Маленький пакетик удобно носить с собой. Для него достаточно места даже в изящной женской сумочке. Ну и наконец, он может применяться не только у взрослых, но и у детей, для которых есть одна дополнительная дозировка [18].

Учитывая успешную фармакологическую роль Хилак® форте в комплексном лечении острых и хронических заболеваний у детей с использованием антибактериальных препаратов, данный метаболит может быть рекомендован как препарат выбора для применения в широкой медицинской практике. ■



Список литературы

1. Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* – 2014; 38 (5): 996–1047.
2. Guarner F, Malagelada J.R. Gut flora in health and disease. *Lancet.* – 2003; 361 (9356): 512–9.
3. Lepage P, Leclerc M.C., Joossens M., et al. A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut.* – 2012; 62 (1): 146–58.
4. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011; (9): 96–101.
5. Урсова Н.И. Актуальные проблемы и нерешенные проблемы пробиотикотерапии. *Лечащий врач.* – 2013; (8): 60–5.
6. Аджигайтканова С.К. Подходы к медикаментозному лечению дисбактериоза кишечника. Приложение РМЖ Болезни органов пищеварения. – 2007; (2): 73–6.
7. Карпов В.В., Сафроненко Л.А. Динамика характера антибактериальной терапии при респираторной патологии у детей за 10 лет. Сборник материалов Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Москва, 17–18 октября 2007. – С. 71–72.
8. Давыдова В.М. Основные принципы и показания к антибиотикотерапии при лечении болезней органов дыхания у детей. *Практическая медицина.* – 2010; 40: 40–48.
9. Плоскирева А.А., Усенко Д.В., Горелов А.В. Адаптогенные свойства метаболитного пребиотика Хилак® форте. *Инфекционные болезни.* – 2010; 8, 1: 21–26.
10. Педиатрия: Национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – Т. 2. – 1024 с. (Серия «Национальные руководства»).
11. Gluck U., Gebbers J.O. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *P-hemolytic streptococci*). *Am J. Clin Nutr.* – 2003; 77: 517–20.
12. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника. *РМЖ.* – 2004; 12: 3.
13. Пикруза О.И., Магсумова Д.Р., Зиганшина Л.Е. Современные проблемы фармакотерапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. *Российский педиатрический журнал.* – 2002; 6: 6–9.
14. Горелов А.В., Плоскирева А.А. Место метаболитных пробиотиков в практике клинициста. *РМЖ, Педиатрия.* – 2014; 3: 232–237.
15. Харламова Ф.С. Обоснование коротких курсов антибактериальной терапии. *Consilium medicum, Педиатрия.* – 2010; 1: 123–28.
16. McFarland L.V. Diarrhea acquired in the hospital. *Gastroenterol Clin North Am.* – 1993; 22: 563–77.
17. Jijon H., Backer J., Diaz H. et al. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology.* – 2004; 126: 1358–1373.
18. Горелов А.В., Плоскирева А.А. Место метаболитных пробиотиков в практике клинициста. *РМЖ, Педиатрия.* – 2014; 3: 232–237.
19. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. – М., 2003. – 206 с.
20. LeLeiko N.S., Walsh M.J. The role of glutamine, short-chain fatty acids, and nucleotides in intestinal adaptation to gastrointestinal disease. *Pediatr Clin North Am.* – 1996; 43: 451–69.
21. Топчий Н.В. Хилак® форте – надежный помощник общепрактикующего врача. *РМЖ, Гастроэнтерология.* – 2013; 20: 1023–1030.
22. Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., Щербаков И.Т., Соловьева А.И. Протективное действие препарата Хилак® форте на микрофлору кишечника при его применении совместно с антибиотиками. *Новые лекарственные препараты.* – 2004; 1: 3–10.

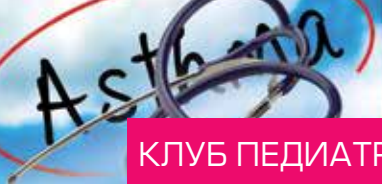
Хилак® форте

содержит продукты обмена микрофлоры кишечника — метаболиты, которые способствуют восстановлению работы кишечника!



Показания к применению: метеоризм, диарея, запоры, диспепсия; во время и после лечения антибиотиками и сульфониламидами; желудочно-кишечные расстройства, вызванные сменой климата (диарея путешественников при поездке в теплые страны); гастроэнтерит, вызванный сальмонеллой, у младенцев и маленьких детей, для ускорения элиминации сальмонелл.
Способ применения и дозы: перед применением рекомендуется встряхивать флакон. Хилак® форте разбавляют в небольшом количестве жидкости (вода, чай, сок, компот, кроме молока) и принимают внутрь до или во время приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет — по 40 капель (2 мл) 3 раза в сутки, детям с 2 лет до 12 лет — в первые дни по 40 капель (2 мл) 3 раза в сутки, детям с периода новорожденности до 2 лет — в первые дни по 20 капель (1 мл) 3 раза в сутки. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена на половину. Лицам с изжогой и гиперацидным состоянием суточную дозу рекомендуется разделить на несколько приемов (более чем 3 дозы). Длительность лечения зависит от типа и течения заболевания, в среднем составляет 30 дней, может быть длительной в случае необходимости. **Побочные действия:** редко — реакции гиперчувствительности кожи и слизистых оболочек. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость препарата; острая диарея с сильным жаром и кровью в стуле. **Особые указания:** беременность и период лактации — необходима индивидуальная оценка пользы/риска при назначении Хилак® форте беременным и кормящим грудью женщинам. **Условия отпуска из аптек:** без рецепта. РК-ЛС-5-№009498 от 28.10.2015 г. до 28.10.2020 г. За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 17/1, БЦ «Нурлы-Тау», 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, web site: www.teva.kz.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ



Тонкости терапии функциональных проктогенных запоров у детей



М.Л. Бабаян – к.м.н.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
Российского национального исследовательского медицинского университета
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

В последние годы хронические запоры являются одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии. Нарушения моторики у детей чаще носят функциональный характер, наблюдаются смешанные (кологенные и проктогенные) или проктогенные расстройства. Лечение запоров у детей должно быть комплексным. При неэффективности немедикаментозной терапии подключают медикаментозную. Терапия проктогенных и смешанных запоров должна включать в себя смягчение каловых масс и облегчение эвакуации. Первое достигается благодаря применению слабительных средств (осмотические слабительные). Применение суппозитория глицерол в комплексе с осмотическими слабительными облегчает эвакуацию и способствует преодолению страха перед актом дефекации.

Ключевые слова: проктогенные запоры у детей, «боязнь горшка», привычные запоры, осмотические слабительные, суппозитории, улучшение эвакуации.

M.L. Babayan – PhD in Medicine
Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia's Ministry of Health, Moscow

Ins and outs of therapy of functional proctogenic constipation in children

In recent years, chronic constipation has become one of the key challenges in pediatric gastroenterology. Motility disorders in children are often functional; there are mixed (cologenic and proctogenic) and proctogenic disorders. Treatment of constipation in children should be comprehensive. If non-pharmacological treatments fail, medications are used. Therapy of proctogenic and mixed constipation should imply softening of the stool and facilitating evacuation. The first aim is achieved through the use of laxatives (osmotic laxatives). Administration of glycerol suppositories in combination with osmotic laxatives facilitates evacuation and helps to overcome fear of defecation.

Keywords: proctogenic constipation in children, potty fear, habitual constipation, osmotic laxatives, suppositories, improved evacuation.

В последние годы хронические запоры являются одной из актуальных проблем не только взрослой, но и детской гастроэнтерологии. При этом нарушения моторики у детей чаще носят функциональный характер. Так, 95% запоров у детей являются функциональными и только 5% – органическими [1]. По некоторым данным, функциональный запор составляет до 25% обращений в педиатрической гастроэнтерологии [2]. Однако согласно нашим наблюдениям истинная распространенность функциональных запоров у детей значительно выше.

Как известно, запор – это нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической «нормой» или в систематически недостаточном опорожнении кишечника [2, 3].

Основной функцией толстой кишки является формирование

каловых масс и их эвакуация из организма. Известно, что толстая кишка состоит из трех отделов:

- **проксимальный отдел** – это слепая, восходящая и проксимальная часть поперечно-ободочной кишки, где происходит всасывание воды и электролитов;
- **дистальный отдел** – это дистальная часть поперечно-ободочной кишки, нисходящая и сигмовидная кишка, которые выполняют функцию резервуара, в них происходит накопление, формирование и транспортировка кала;
- **прямая кишка** – это ректосигмоидный отдел и анальный канал, где происходит удержание и выброс кала.

Известно, что прямая кишка, соединяясь с анальным каналом, формирует угол в 90°. При этом тазовое дно формирует границу между прямой кишкой



и анальным каналом. Тазовое дно – мышечно-связочная прослойка, состоящая преимущественно из поперечнополосатых волокон, известных как мышцы, поднимающие задний проход (леваторы). К этим мышцам относятся лобково-копчиковая, подвздошно-копчиковая и седалищно-копчиковая мышцы. Лобково-прямокишечная или пуборектальная мышца с лобково-копчиковой мышцей формирует лобково-прямокишечный парус.

Частота дефекаций и клинические проявления зависят от стадии течения запора.

Так, при компенсированной стадии частота стула составляет 1 раз в 2–3 дня. Для субкомпенсированной стадии характерна задержка стула от 3 до 5 суток. При этом отсутствует самостоятельный стул, дефекация происходит после приема слабительных препаратов или очистительных клизм.

Сокращаясь, лобково-прямокишечная мышца сохраняет аноректальный угол приблизительно в 90°. Этот угол имеет большое функциональное значение в поддержании сдержанности.

Дефекация является активным процессом и осуществляется только под контролем сознания. В нормальных условиях каловые массы, попадая в прямую кишку, стимулируют нервные рецепторы и инициируют акт дефекации. Растяжение прямой кишки регистрируется в коре головного мозга, и возникает рефлекторная релаксация внутреннего анального сфинктера (ВАС) (ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР)). Вследствие этого кишечное содержимое вступает в контакт с рецепторами верхней части анального канала и происходит дифференциация свойств содержимого. Если наступило время для дефекации, возникает релаксация наружного анального сфинктера (НАС), мышц прямой кишки, тазового дна, лобково-прямокишечной мышцы, что облегчает очищение. Релаксация лобково-прямокишечной мышцы

приводит к расширению аноректального угла (увеличивается до 140°) и создает свободный анальный ход, который облегчает дефекацию. Для подавления дефекации произвольно сокращается наружный анальный сфинктер, мышцы тазового дна, лобково-прямокишечная мышца, что способствует продвижению содержимого обратно в просвет прямой кишки и прекращается убеждение необходимости очищения [4, 5]. Однако это может осуществить взрослый человек. Что касается детей, особенно первого года жизни, они чаще всего не могут скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна.

Нарушение функции одного или нескольких отделов толстой кишки способствует развитию запоров. При этом замедление транзита каловых масс по всей толстой кишке способствует развитию кологенных запоров, а затруднение опорожнения ректосигмоидного отдела толстой кишки – развитию проктогенных запоров. У детей чаще всего наблюдаются смешанные расстройства (кологенные и проктогенные) [6]. Что касается детей первых лет жизни, то чаще всего запоры у них имеют проктогенный характер.

Частота дефекаций и клинические проявления зависят от стадии течения запора. Так, при компенсированной стадии частота стула составляет 1 раз в 2–3 дня. Для субкомпенсированной стадии характерна задержка стула от 3 до 5 суток. При этом отсутствует самостоятельный стул, дефекация происходит после приема слабительных препаратов или очистительных клизм. Декомпенсированная стадия характеризуется задержкой стула до 10 суток и более, отсутствием самостоятельного стула, который можно получить после гипертонических или сифонных клизм; при пальпации живота можно определить «каловые камни».

К функциональным нарушениям, сопровождающимся затрудненным актом дефекации у

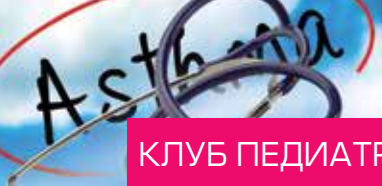
детей (Римские критерии III), относятся: затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) и функциональный запор у детей с рождения до 4 лет (G7) [7], а также синдром раздраженного кишечника (H2b) и функциональный запор (H3a) у детей от 4 до 18 лет [8].

Что касается дисхезий, данная проблема наблюдается у детей первых 2–3 мес. и проходит к 6 мес. Проявляется данное состояние криком и плачем ребенка в течение 20–30 мин. несколько раз в день. При этом наблюдается резкое покраснение лица ребенка (так называемый «синдром пурпурного лица»), что вызывает страх у родителей. Что характерно для дисхезий, ребенок успокаивается сразу после акта дефекации, и стул при этом мягкий и без примесей. Задача врача – объяснить родителям, что ребенок просто не может скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна.

Критерии диагностики функциональных запоров (G7): наличие у детей с рождения до 4 лет в течение 1 мес. двух или более следующих симптомов:

- 2 или менее дефекации в неделю,
- 1 или более эпизодов недержания в неделю,
- чрезмерная задержка стула в анамнезе,
- дефекации, сопровождающиеся болью и натуживанием в анамнезе,
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке,
- большой диаметр каловых масс в анамнезе.

К функциональным нарушениям, сопровождающимся затрудненным актом дефекации у детей (Римские критерии III), относятся: затруднение дефекации у новорожденных (дисхезия – G6) и функциональный запор у детей с рождения до 4 лет (G7), а также синдром раздраженного кишечника (H2b) и функциональный запор (H3a) у детей от 4 до 18 лет



Критерии диагностики функциональных запоров у детей с 4 до 18 лет (Н3а) совпадают с таковыми у детей до четырех лет. При этом симптомы должны наблюдаться по крайней мере 1 раз в неделю в течение хотя бы 2 мес.

Критериями диагностики синдрома раздраженного кишечника (Н2b) являются:

1. Боль или дискомфорт в животе, связанные с двумя или более признаками в течение по крайней мере 25% времени:

- Уменьшаются или проходят после дефекации.
- Начало симптомов ассоциируется с изменением частоты стула.
- Начало симптомов ассоциируется с изменением характера стула.

2. Отсутствуют свидетельства воспалительных, анатомических, метаболических или неопластических изменений, объясняющих наличие симптомов.

Симптомы наблюдаются по крайней мере 1 раз в нед. в течение по крайней мере 2 мес.

Когда мы говорим о функциональных запорах, следует помнить о так называемых «красных флагах» [9]:

- Симптомы наблюдаются с рождения или первых недель жизни.
- Позднее отхождение мекония (>48 ч.).
- Лентовидный кал.
- Задержка моторного развития.
- Вздутие живота, сопровождающееся рвотой.
- Потеря массы тела.
- Кровь в стуле.
- Лихорадка.

Наличие одного из этих симптомов требует срочного исключения органической причины запоров.

Однако в данной статье хотелось бы более подробно остановиться на проблеме функциональных проктогенных или смешанных запоров, которые наиболее часто встречаются у детей.

Надо отметить, что пик проявлений функциональных запоров у детей дошкольного возраста приходится на период приобретения навыков туалета (между 2 и 4 годами). Как правило, основной причиной, побуждающей ребенка задерживать стул, является болезненная дефекация и, как следствие, «боязнь горшка». При этом дети часто прячутся в углу, «подпирают» мебель, стоят на выпрямленных напряженных ногах и в лучшем случае совершают акт дефекации стоя. Достаточно часто у таких детей наблюдается скопление фекальных масс в прямой кишке, которое может быть выявлено при физикальном исследовании или после дефекации (проктогенные запоры). Периодически может происходить недержание кала, что связано с неспособностью сфинктеров удерживать такое количество накопленных каловых масс. Надо отметить, что часто родители только усугубляют ситуацию, пытаясь заставить ребенка покакать.

Таким образом, развитию функциональных проктогенных запоров у детей раннего возраста, как правило, способствуют:

- незрелость желудочно-кишечного тракта, неспособность скоординировать мышцы брюшного пресса и тазового дна;
- в процессе приучения к горшку дети находят дефекацию болезненной.

Пик проявлений функциональных запоров у детей дошкольного возраста приходится на период приобретения навыков туалета (между 2 и 4 годами). Как правило, основной причиной, побуждающей ребенка задерживать стул, является болезненная дефекация и, как следствие, «боязнь горшка»

Причиной развития функциональных проктогенных запоров у детей более старшего возраста может быть угнетение дефекационного рефлекса, наблюдающееся

у стеснительных детей, что нередко способствует развитию запоров (привычные запоры). Они возникают чаще всего с началом посещения ребенком детских учреждений, при смене привычной обстановки, например, при переезде на новое место. Другой причиной возникновения привычных запоров может быть отказ от завтрака, утренняя спешка, что способствует подавлению желудочно-толстокишечного рефлекса.

Таким образом, сознательное подавление позывов на дефекацию у детей любого возраста способствует развитию проктогенных или смешанных запоров.

Смешанные запоры могут возникать, когда на фоне проктогенных запоров возникают кологенные, или, наоборот, когда кологенные запоры впоследствии усложняются эвакуаторными запорами. При этом смешанные запоры чаще бывают субкомпенсированными.

В оценке деятельности дистального отдела толстой кишки в норме и патологии особое место имеют функциональные методы исследования. На современном этапе все чаще в клиническую практику внедряются различные тонометрические методы (сфинктерометрии, баллонометрии, манометрии, электромиографии и т.д.). Так, в отделении гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования НИКИ педиатрии проводится аноректальная манометрия с помощью аппарата «Polygraf» фирмы «Medtronic», при этом используются водно-перфузионные катетеры с радиальным расположением регистрационных каналов.

У детей, как и у взрослых, данное исследование позволяет оценить шесть важных показателей [5]:

- максимальное давление произвольного сжатия (функция внешнего анального сфинктера и лобково-прямокишечной мышцы);
- давление напряжения/сжатия;



- давление покоя/релаксации;
- подавление ответной реакции внутреннего анального сфинктера на растяжение прямой кишки (РАИР – ректоанальный ингибиторный рефлекс);
- сенсорный порог объема прямой кишки, отношение порога первой сенсации (способность ощущения небольших объемов ректального растяжения) к порогу терпимого максимального растяжения;
- динамика дефекации.

Благодаря данному исследованию можно оценить чувствительность прямой кишки к наполнению. Например, при проктогенных запорах очень часто наблюдается снижение чувствительности прямой кишки к наполнению. Это связано с тем, что у детей с функциональными запорами часто со временем повышается порог возбудимости рецепторов слизистой прямой кишки к наполнению. Более того, данная ситуация может быть связана с приобретенным или психогенным мегаректумом, когда в связи с привычными запорами меняется резервуарная функция прямой кишки. Мегаректум может также сопровождаться повышением порога РАИР, когда внутренний сфинктер расслабляется при большем, чем в норме, растяжении прямой кишки. Таким образом, замыкается порочный круг, усугубляя ситуацию.

Лечение запоров у детей должно быть комплексным. Медикаментозная терапия должна рассматриваться как вспомогательный, но не основной компонент терапевтических мероприятий.

Немедикаментозная терапия:

- Беседа с родителями.
- Диетотерапия (увеличение количества клетчатки и жидкости) – расчет необходимого количества пищевых волокон в день для детей старше 2 лет: возраст (в годах) + 5 г/день.

- Высаживание детей 2–3 раза в день на горшок на 5–10 мин. после приема пищи. Это касается детей, которые уже стабильно ходят на горшок. Детям старшего возраста необходимо напоминать о том, что надо сходить в туалет. Очень важно, чтобы этот процесс не вызывал у ребенка отрицательных эмоций. Так, для детей раннего возраста важно, чтобы горшок был удобным, теплым, ребенка нельзя подгонять и ругать во время дефекации.
- Массаж передней брюшной стенки и гимнастика. Важную роль в лечении запоров играет активный образ жизни ребенка. В ежедневную зарядку необходимо включать комплекс упражнений, направленных на нормализацию работы толстого кишечника.

Для лечения запора имеется широкий спектр терапевтических возможностей, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения безопасности лекарственного средства. В связи с этим, препаратами выбора у детей являются осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол)

Если где-то в течение двух недель немедикаментозная терапия оказывается неэффективной, подключают медикаментозную терапию. Чаще это происходит при субкомпенсированных запорах. Однако в некоторых случаях и компенсированные запоры требуют назначения слабительных препаратов, что связано с невозможностью заставить ребенка есть продукты, содержащие большое количество клетчатки.

Достаточно сложной проблемой при лечении запоров у детей является выбор слабительного средства.

Терапия проктогенных и смешанных запоров должна включать в себя:

- смягчение каловых масс,
- облегчение эвакуации.

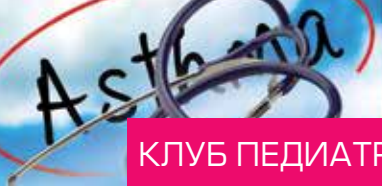
Первое достигается благодаря применению слабительных средств, которые классифицируются по механизму их действия [10]:

- увеличивающие объем кишечного содержимого (отруби, семена, синтетические вещества),
- вещества, размягчающие каловые массы (вазелиновое масло, жидкий парафин),
- раздражающие или контактные слабительные (антрахиноны, дифенолы, касторовое масло),
- осмотические слабительные (макрогол),
- слабоабсорбируемые ди- и полисахариды, имеющие свойства пребиотиков (лактозула, лактитол имеют также осмотические свойства).

Таким образом, для лечения запора имеется широкий спектр терапевтических возможностей, из которых следует выбрать наиболее правильную с точки зрения безопасности лекарственного средства. В связи с этим, препаратами выбора у детей являются осмотические слабительные (макрогол, лактулоза, лактитол).

Для облегчения акта дефекации, кроме смягчения каловых масс, необходимо облегчить и их эвакуацию. В связи с этим, детям с комбинированными (кологенные и проктогенные) или проктогенными запорами в комплексную терапию рекомендуется также включать свечи и микроклизмы. У детей первого года жизни с этой же целью можно применять также газоотводную трубку.

Более подробно хотелось бы остановиться на суппозиториях глицерол. Препарат выпускается в двух формах: для детей (содержит 0,75 г глицерина) и для взрослых (содержит 1,5 г глицерина). Суппозитории глицерол являются слабительным средством, смяг-



чающим и смазывающим затвердевшие фекалии, раздражающим слизистую оболочку кишечника, облегчающим их прохождение по толстой кишке, стимулирующим моторику кишечника. При этом данный препарат способствует уменьшению болезненных ощущений при опорожнении кишечника, что происходит за счет способности глицерина размягчать каловые массы, усиливать поступательные движения кишечника для ускорения прохождения кала и окутывать слизистую оболочку

выходного отдела прямой кишки. Его можно применять малышам начиная с трехмесячного возраста.

Во избежание ослабления физиологического процесса дефекации суппозитории не следует применять систематически или длительно – исключительно в случае необходимости в комплексе с осмотическими слабительными. Когда ребенок хочет, но не может совершить акт дефекации, для облегчения эвакуации, уменьшения дискомфорта

и болезненности применяют суппозитории глицерол. Препарат применяют один раз в сутки. Периодическое применение данного препарата в комплексе с осмотическими слабительными помогает ребенку расслабиться и понять, что не всегда акт дефекации является болезненным и неприятным процессом, что, в свою очередь, способствует преодолению страха перед актом дефекации и повышению эффективности терапии проктогенных запоров у детей. ■

Список литературы

1. University of Michigan Medical Center. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System. – 1997; 5: 4.
2. Баранов А.А., Климанская Е.В. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). – М., 1999. – 210 с.
3. Хавкин А.И., Жихарева Н.С., Рачкова Н.С. Хронические запоры у детей. Лечащий врач. – 2003; 5 (42): 4.
4. Benninga M.A. Constipation and Faecal Incontinence in Childhood. Stockholm. Blackwell Pub. – 1998. ISBN 0-632-04918-9.
5. Stendal C. Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Amsterdam. Blackwell Pub. – 1994. ISBN 90-9007144-X.
6. Румянцев В.П. Практическая колопроктология. Запоры: тактика ведения пациента в поликлинике. www.proctolog.ru.
7. Paul E. Hyman, Peter J. Milla, Marc A. Benninga. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology. – 2006; 1519–1526.
8. Andrée Rasquin, Carlo Di Lorenzo, David Forbes, Ernesto Guiraldes, Jerrey S. Hyams, Annamaria Staiano, and Lyn S. Walker. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology. – 2006; 1517–1537.
9. Constipation in children and young people, NICE Clinical Guideline (May 2010).
10. Потапов А.С., Полякова С.И. Возможности применения лактулозы в терапии хронического запора у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2003; 2 (2): 65–70.

Прием некоторых препаратов в первые месяцы жизни повышает риск развития аллергических патологий

Речь идет об антибиотиках, ингибиторах протонной помпы и блокаторах H_2 -гистаминовых рецепторов.

В ходе нового ретроспективного когортного исследования ученые из Военно-медицинского университета (Uniformed Services University of the Health Sciences), США, пришли к выводу, что дети, которые в течение первых 6 мес. жизни получали антибиотики или препараты, подавляющие продукцию соляной кислоты в желудке, более склонны к развитию аллергических патологий, чем их ровесники, не принимавшие подобные лекарственные средства. Полученные результаты опубликованы онлайн в журнале «JAMA Pediatrics».

Изучение влияния приема отдельных препаратов на риск развития аллергии

В ходе данной работы ученые, используя информацию, полученную из медицинских баз, определяли детей, которым в первые полгода жизни в амбулаторных условиях были назначены блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (H_2 Б), ингибиторы протонной помпы (ИПП) или антибиотики. При проведении анализа специалисты принимали во внимание особенности рождения детей (срок родов, способ родоразрешения), пол, прием других препаратов и другие факторы, которые могли оказать влияние на окончательные результаты.

Оказалось, что в возрасте 4,6 года у детей, которые в первые 6 мес. жизни получали ИПП и H_2 Б, в 2 раза чаще отмечались пищевые аллергические реакции и аллергия на лекарственные препараты, чем у их ровесников, не принимавших этих лекарственных средств. Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица. Влияние H_2 Б и ИПП на риск развития аллергических патологий

Аллергическая патология	Относительный риск (ОР) развития патологии у принимавших H_2 Б (95% доверительный интервал (ДИ))	ОР развития патологии у принимавших ИПП (95% ДИ)
Пищевая аллергия	2,18 (2,04–2,33)	2,59 (2,25–3,00)
Лекарственная аллергия	1,70 (1,60–1,80)	1,84 (1,56–2,17)
Анафилаксия	1,51 (1,38–1,66)	1,45 (1,22–1,73)
Аллергический ринит	1,50 (1,46–1,54)	1,44 (1,36–1,52)
Бронхиальная астма	1,25 (1,21–1,29)	1,41 (1,31–1,52)

Прием антибиотиков в первые месяцы жизни также был значительно ассоциирован с развитием различных аллергических патологий. Так, ОР развития бронхиальной астмы у таких детей составлял 2,09 (95% ДИ 2,05–2,13), аллергического ринита – 1,75 (95% ДИ 1,72–1,78), анафилаксии – 1,51 (95% ДИ 1,38–1,66), аллергического конъюнктивита – 1,42 (95% ДИ 1,34–1,50).

Автор исследования доктор Эдвард Митре (Edward Mitre) отметил, что выводы, полученные в ходе данной работы, являются дополнительным доказательством того, что влияние в младенчестве агентов, нарушающих нормальную микрофлору кишечника, может повышать риск развития аллергических патологий. Одним из ограничений данной работы он назвал тот факт, что как антибиотики, так и препараты, снижающие уровень секреции соляной кислоты, могли быть назначены детям с уже имеющимися аллергическими патологиями, но ошибочно принятыми специалистами за гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) или инфекции. Однако это ограничение не может значительно повлиять на полученные результаты, поскольку частота пищевой аллергии, которую можно спутать с ГЭРБ у младенцев, достаточно низкая и не может быть основной причиной назначения ИПП или H_2 Б. Более того, повышенная частота анафилактических проявлений и медикаментозной аллергии не может быть результатом ошибок в диагностике, так как их клинические картины не сходны ни с ГЭРБ, ни с инфекциями.

Редактор журнала «JAMA Pediatrics» Аарон Керролл (Aaron Carroll) отметил, что лекарственные препараты, влияющие на микробиом кишечника, возможно, могут повышать риск развития аллергических патологий. Он подчеркнул, что именно антибиотики и средства, воздействующие на секрецию соляной кислоты, могут непредсказуемо изменять качественный и количественный состав микрофлоры кишечника. Кроме того, изменения в составе желудочного сока, как было показано в ходе предыдущих экспериментов на лабораторных животных, модулируют реакцию организма на принимаемые лекарственные препараты, что также может приводить к развитию аллергии.

Brown T. (2018) Acid suppressors in early infancy linked to allergies later. Medscape, April 02.

Mitre E., Susi A., Kropp L.E. et al. (2018) Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. JAMA Pediatrics, April 02 [Epub. ahead of print].

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Биомаркеры бронхиальной астмы у детей: старые или новые подходы?

Рассмотрены ингаляционные маркеры заболевания и традиционные инвазивные подходы.

Бронхиальная астма является распространенным, потенциально тяжелым хроническим заболеванием, которое в большинстве случаев отвечает на эффективную терапию, направленную на контроль симптоматики и минимизацию частоты и риска развития обострений. В основе бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление дыхательных путей, а помимо этого, основной патофизиологической особенностью заболевания является обструкция бронхов из-за сужения их просвета, отека слизистой оболочки и гиперсекреции. Все патогенетические механизмы бронхиальной астмы еще не полностью охарактеризованы, поэтому сам термин этого заболевания применяется к гетерогенной группе патологических состояний, которые характеризуются фиксированным или лабильным ограничением потока воздуха в дыхательных путях, различными формами воспаления, разным воздействием вирусных и бактериальных инфекций, варибельным кашлевым рефлексом и гиперсекрецией слизи.

Для такого сложного синдрома, как бронхиальная астма, идентифицирован целый ряд патогенных факторов, в том числе генетическая предрасположенность и несколько факторов окружающей среды. Также различные события в раннем возрасте могут иметь тесную связь с развитием респираторных заболеваний на протяжении всей последующей жизни. Вирусные инфекции, воздействие табачного дыма и пищевые факторы – это лишь некоторые из ранних экологических проблем, которые могут играть важную роль в развитии бронхиальной астмы и ориентировать поиск новых стратегий раннего предупреждения этого патологического состояния.

Ключом к патогенезу бронхиальной астмы является взаимодействие между человеком и окружающей средой, что приводит к возникновению различных клинических фенотипов с различными типами визинга (ранний, временный, стойкий, поздний) и воспаления дыхательных путей (эозинофильное, нейтрофильное и др.), а также различным ответом на лечение. Несмотря на то что эти фенотипы зачастую имеют важное клиническое значение, они не всегда дают представление о процессах, лежащих в основе бронхиальной астмы. Именно поэтому недавно была представлена концепция эндотипов бронхиальной астмы, которая прокладывает путь к классификации заболевания согласно подтипам, в зависимости от лежащих в основе функциональных и патофизиологических механизмов. Этот подход кажется многообещающим в отношении улучшения понимания патогенеза бронхиальной астмы.

Индивидуализация терапевтического подхода

В этой ситуации фундаментальным является поиск биомаркеров, способных ориентировать диагностику, менеджмент и лечение пациентов с бронхиальной астмой и, возможно, способствовать разработке персонализированных методов лечения. Это может привести к разработке нового, более точного подхода, который, в первую очередь, сможет идентифицировать патологический процесс с помощью неинвазивных методов выявления воспаления дыхательных путей вместо традиционной оценки симптомов и функции легких.

Золотым стандартом исследования воспаления дыхательных путей является бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем и биопсией, но инвазивность таких процедур ограничивает их использование в педиатрической практике. Воспаление дыхательных путей может быть эффективно изучено путем анализа мокроты, так как ее клеточный состав сильно коррелирует с аналогичным в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Индукция отделения мокроты также менее инвазивна, чем бронхоскопия, но анализ мокроты является технически более сложным и страдает от выраженной варибельности в повседневной клинической практике. Учитывая недостатки доступных инвазивных тестов, большое внимание уделяется разработке неинвазивных методов исследования патогенных механизмов, лежащих в основе бронхиальной астмы, с использованием анализа выдыхаемого воздуха, что особенно актуально в педиатрической практике. Исходя из этого, ученые Италии рассмотрели некоторые подходы, предложенные в последнее время, для оценки их возможной роли в характеристике бронхиальной астмы. Результаты этой работы опубликованы 7 августа 2018 г. в журнале «Asthma Research and Practice».

Фракционная концентрация выдыхаемого оксида азота

Первый отчет о присутствии газообразного оксида азота в выдыхаемом человеком воздухе датирован 1993 годом. В 1997 г. выявлены повышенные концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей с бронхиальной астмой и еще более высокие уровни при обострении заболевания, а также резкое снижение концентрации при применении пероральной стероидной терапии. В результате в начале 2000-х годов было опубликовано большое количество работ, изучающих взаимосвязь между фракционными концентрациями выдыхаемого оксида азота и бронхиальной астмой.

Несколько потенциальных способов применения анализа уровня выдыхаемого оксида азота, особенно в качестве диагностического инструмента, изучены при бронхиальной астме у детей для прогнозирования ответа на применение ингаляционных глюкокортикостероидов и управления терапией. Во многих исследованиях обнаружена корреляция между концентрацией оксида азота и эозинофилией мокроты, эозинофилией в крови, уровнями иммуноглобулина Е и др. Таким образом, концентрация оксида азота считается маркером

общего эндотипа бронхиальной астмы, характеризующегося Th2-опосредованным воспалением дыхательных путей, эозинофилией и реакцией на применение ингаляционных глюкокортикостероидов. Отмечается, что, поскольку повышенные концентрации оксида азота описаны и при других атопических состояниях, было высказано предположение, что низкие концентрации оксида азота при неэозинофильном фенотипе бронхиальной астмы могут быть прогностически более важными, чем повышенные уровни при эозинофильном варианте. Ввиду этого высказано предположение, что анализ концентрации оксида азота может помочь клиницистам идентифицировать развитие бронхиальной астмы на ранних этапах среди детей дошкольного возраста с рецидивирующими хрипами.



Более ранние исследования потенциальной роли анализа оксида азота в ориентации относительно лечения не всегда считали полезным включать его в основанный на симптомах подход к лечению с помощью ингаляционных глюкокортикостероидов, но более свежие данные свидетельствуют о том, что его использование может помочь в профилактике обострений бронхиальной астмы, требующей применения пероральных глюкокортикостероидов. Некоторые ученые предположили, что изменяющиеся уровни оксида азота и их взаимная корреляция с симптомами могут генерировать полезную информацию о тяжести и контроле бронхиальной астмы. Таким образом, даже если нет четких доказательств для поддержки использования анализа уровня оксида азота в дополнение к стандартным методам терапии, основанной на симптоматике, для повседневного контроля над астмой, возможно, терапия, основанная на уровнях оксида азота, может значительно улучшить контроль симптомов при некоторых субфенотипах бронхиальной астмы.

Хорошая стандартизация метода измерения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и исследования, демонстрирующие его потенциальные клинические направления использования, привели к принятию его в качестве метода, способствующего управлению бронхи-

альной астмой, в руководящих принципах британского Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence – NICE). С другой стороны, в руководящих принципах GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) пока не рекомендуют его клиническое применение. Недавно появилось предположение, что анализ концентрации оксида азота действительно может сыграть важную роль в стратификации пациентов в соответствии с особенностями эозинофильного воспаления и быть использованным в качестве возможного метода для внедрения более персонализированного терапевтического подхода.

Температура выдыхаемого воздуха

Измерение температуры выдыхаемого воздуха было предложено как неинвазивный метод для выявления воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Предложено несколько методов измерения температуры выдыхаемого воздуха, таких как скорость повышения температуры выдыхаемого воздуха, пик температуры выдыхаемого воздуха и показатель плато на момент окончания выдоха. В педиатрической популяции эти методы нелегко применять, поэтому было предложено новое и упрощенное устройство для измерения температуры выдыхаемого воздуха во время спокойного дыхания.

Результаты ранее проведенных исследований показали, что температура выдыхаемого воздуха ассоциирована с выраженностью воспаления дыхательных путей, она повышается при неадекватно контролируемой бронхиальной астме и снижается в ответ на противовоспалительную терапию, она значительно выше у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой по сравнению с лицами с легким или умеренным течением заболевания, а также она отражает изменения выраженности воспаления дыхательных путей у детей с вирус-индуцированными обострениями бронхиальной астмы. Стоит отметить, что в некоторых исследованиях не обнаружена взаимосвязь температуры выдыхаемого воздуха со степенью контроля бронхиальной астмы.

Конденсат выдыхаемого воздуха

Этот неинвазивный метод может быть использован для оценки воспаления дыхательных путей. Конденсат собирается путем охлаждения выдыхаемого воздуха при контакте с холодной поверхностью. Стоит понимать, что конденсат выдыхаемого воздуха является разбавленной жидкостью, состав которой почти полностью представлен водой, и, следовательно, его анализ требует применения высокочувствительных методов для надежной оценки растворенных веществ. Поскольку этот метод требует только лишь спокойного дыхания, он может быть безопасно и без каких-либо побочных эффектов применяться даже среди пациентов дошкольного возраста. Более того, разработаны методы сбора конденсата выдыхаемого воздуха для детей раннего возраста и даже младенцев.

Полученный конденсат содержит нестабильные летучие (например, пероксид водорода), полунлетучие и нелетучие молекулы (белки и цитокины), переносимые респираторными капельками. Считается, что состав этих капель отражает состав жидкостной составляющей дыхательных путей, что позволяет провести неинвазивное исследование легочных биохимических и воспалительных процессов. Многие биомолекулы, маркеры воспаления дыхательных путей и окислительного стресса были идентифицированы и проанализированы именно в конденсате выдыхаемого воздуха детей с бронхиальной астмой.

Несмотря на выраженный потенциал представленного неинвазивного метода оценки биомаркеров бронхиальной астмы, основным ограничением, препятствующим его широкому клиническому применению, остается отсутствие систематического, скрупулезного описания того, как следует собирать, хранить и анализировать конденсат. Недавно был опубликован «Технический стандарт Европейского респираторного общества» («A European Respiratory Society technical standard»), в котором содержатся технические нормы и рекомендации по сбору и анализу образцов конденсата выдыхаемого воздуха.

Многие исследования, изучающие воспаление дыхательных путей, были сосредоточены на эйкозаноидах – большой группе гетерогенных метаболитов арахидоновой кислоты, произведенных в результате свободнорадикальной или ферментативной оксигенации, включая простаноиды, лейкотриены и эпоксиды. Лейкотриены В4 являются мощными медиаторами воспаления и хемоаттрактантами для нейтрофилов, которые играют роль в патофизиологии бронхиальной астмы. Повышенные уровни этих лейкотриенов были обнаружены в конденсате выдыхаемого воздуха детей с бронхиальной астмой. Также показано, что концентрация лейкотриенов В4 в два раза выше у пациентов с бронхиальной астмой, не принимавших глюкокортикостероиды, чем у здоровых людей.

Цистеиновые лейкотриены (С4, D4 и E4), которые являются мощными констрикторами и провоспалительными медиаторами, ранее были выявлены в более высоких концентрациях в конденсате выдыхаемого воздуха пациентов с бронхиальной астмой, особенно в случаях нестабильной или тяжелой формы заболевания. Исследовательская группа ученых продемонстрировала, что уровни цистеиновых лейкотриенов снижаются после 5-дневного курса перорального применения преднизона при обострении бронхиальной астмы, что свидетельствует о том, что глюкокортикостероиды могут влиять на усиление продукции лейкотриенов, связанное с обострением бронхиальной астмы. Между тем, другая группа ученых обнаружила, что концентрация цистеиновых лейкотриенов в выдыхаемом воздухе и процент эозинофилов в индуцированной мокроте были ниже после воздействия аллергенов.

Что касается окислительного стресса, то в образцах конденсата выдыхаемого воздуха выявлены несколько

потенциальных биомаркеров, таких как 8-изопростан и пероксид водорода. 8-Изопростан представляет собой простагландиноподобное соединение, полученное в ходе пероксидации арахидоновой кислоты. Отмечается значительное повышение уровня 8-изопростана у детей с бронхиальной астмой, особенно во время обострения заболевания. Выявлено, что 5-дневный курс преднизона (перорально) снижает уровни 8-изопростана, хотя они остаются выше, чем у здоровых лиц. Эти данные свидетельствуют о том, что глюкокортикостероиды не могут быть полностью эффективной монотерапией в лечении окислительного стресса у детей с обострением бронхиальной астмы. Другим маркером окислительного стресса, выявляемым в конденсате выдыхаемого воздуха, является пероксид водорода. Мета-анализ, проведенный среди взрослых пациентов с диагностированной бронхиальной астмой, показал, что концентрации пероксида водорода в конденсате выдыхаемого воздуха у них выше, а также коррелируют с тяжестью заболевания, контролем течения болезни и ответом на терапию стероидами. При этом уровни пероксида водорода также снижаются у пациентов с бронхиальной астмой, принимающих глюкокортикостероиды. Подобным образом маркерами окислительного стресса могут служить 3-нитротирозин, нитрит и нитрат, но имеются противоречивые результаты в отношении связи между этими молекулами и тяжестью бронхиальной астмы.

Летучие органические соединения

Летучие органические соединения продуцируются легкими или верхними дыхательными путями, а также из системы кровообращения через легочные капилляры попадают в альвеолы. Однако стоит понимать, что на сбор таких веществ могут влиять экологические, физиологические и методологические факторы, включая состояния до, во время и после сбора материала для анализа.

В заключение исследователи пришли к выводу, что за последние 20 лет большое количество исследований на тему бронхиальной астмы (особенно в педиатрической практике) фокусировали внимание именно на неинвазивных биомаркерах в выдыхаемом воздухе. Анализ концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе не может быть рекомендован для всех детей с бронхиальной астмой на регулярной основе, но он может сыграть важную роль в характеристике специфического поддающегося терапии признака (Th2-опосредованное эозинофильное воспаление). Анализ выдыхаемого воздуха остается одним из наиболее интересных подходов к изучению бронхиальной астмы у детей, при этом многие новые подходы (протеомика и метаболомика) кажутся многообещающими в аспекте характеристики биомаркеров, связанных с конкретными эндотипами бронхиальной астмы.

Ferraro V., Carraro S., Bozzetto S. et al. (2018) Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res. Pract.*, Aug. 7; 4: 9.

О.О. Мартышин

Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

ЗОДАК® *экспресс*

Поможет избавиться от аллергии!



ДЕЙСТВИЕ СОХРАНЯЕТСЯ ДО 24 ЧАСОВ

Зодак® Экспресс
МНН: ЛЕВОЦЕТИРИЗИН
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 5 МГ

Одна таблетка содержит активное вещество - левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг.

Показания к применению
- симптоматическое лечение аллергического ринита (включая постоянный аллергический ринит) и крапивницы.

Способ применения и дозы
Таблетки применяют внутрь с пищей или натощак, заливая небольшим количеством воды, не разжевывая. **Взрослые и подростки старше 12 лет:** рекомендуемая суточная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой). **Дети от 6 до 12 лет:** рекомендуемая дневная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой). **Пожилые пациенты:** коррекция дозы рекомендуется с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к активному веществу препарата, производным пипразина или любому из компонентов препарата
- тяжелая форма хронической почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин);
- детский возраст до 6 лет;

- редкие наследственные заболевания непереносимости галактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы;
- беременность и период лактации.

Побочные действия
Часто: головная боль, сонливость, нарушение сна, сухость во рту, усталость, диарея, рвота, запор.

Лекарственные взаимодействия
Данные исследования взаимодействия с левоцетиризином (в том числе исследования с индукторами CYP 3A4) отсутствуют, исследования соединения цетиризина с ридемилом не показали каких-либо клинически значимых неблагоприятных взаимодействий (с антипирином, парацетамолом, триптадином, кетоназолом, эритромицином, азитромицином, глицизидом и диазепамом).

Особые указания
Применение таблетки с пленочной оболочкой не рекомендуется для детей в возрасте до 6 лет, так как данная лекарственная форма не позволяет корректировать дозу. Рекомендуется использовать препарат с левоцетиризином, предназначенный для детей. Не рекомендуется применять препарат для детей младше 2 лет. Употребление алкоголя не рекомендуется.

Условия отпуска из аптек - ПО РЕЦЕПТУ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
с. Алматы, пр-т Н. Назарбаева, 187Б,
телефон: +7 (727) 244-50-96,
факс: +7 (727) 258-25-86

e-mail: quality.info@sanofi.com
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой: РК-ПС-5N023460 от 08.01.2018г. до 08.01.2023г. Заключение №1940 от 28.08.2018 г.

SANOFI



Дюфалак®
Лактулоза



Дюфалак® - двойное действие:
Помогает при запоре
Регулирует ритм толстого кишечника
Если хочешь мягкий как - то попробуй Дюфалак®!

Регистрационное удостоверение РК-ЛС - 5№18066 от 01.07.2016 г., без ограничения срока действия

Международное непатентованное название. Лактулоза

Показания к применению.

Запоры (регуляция физиологического ритма толстой кишки); состояния, требующие размягчения стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и перианальной области); печеночная энцефалопатия (лечение и профилактика печеночной комы или прекомы)

Способ применения и дозы.

Дюфалак® сироп для приема внутрь можно принимать разбавленным или неразбавленным. Однократную дозу следует проглатывать сразу и не держать во рту продолжительное время. Дозировку препарата подбирают в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Если рекомендован однократный прием препарата, то суточную дозу надо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. Для лечения шпорой и размягчения стула в медицинских целях: Суточную дозу Дюфалака можно принимать однократно или разделить на два приема, используя мерный колпачок. Через несколько дней от начала лечения можно перейти на поддерживающую дозу, в зависимости от терапевтического эффекта.
Взрослые и подростки: начальная доза 15-45 мл, поддерживающая доза 15-30 мл. *Дети до 1 года:* начальная доза до 5 мл, поддерживающая доза до 5 мл. *Для лечения печёночной комы и прекомы (только для взрослых):* начальная доза по 30-45 мл 3-4 раза в день. Затем переходят на поддерживающую дозу, так чтобы мягкий стул был 2-3 раза в день.

Побочные действия

В первые дни лечения возможно развитие метеоризма. Как правило, он проходит через несколько дней. Другие частые нежелательные эффекты: боли в животе, тошнота, рвота. При приеме более высоких доз, чем рекомендовано в инструкции, могут развиваться боль в животе и диарея. В таких случаях необходимо снижение дозы. В случае применения повышенных доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациентов могут развиваться нарушения электролитного баланса вследствие диареи.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лактулозе или любому другому ингредиенту. Галактоземия. Кишечная непроходимость, перфорация или риск перфорации желудочно-кишечного тракта.

Условия отпуска из аптек. Без рецепта

Применения при беременности и в период лактации.

Дюфалак® можно применять у беременных и кормящих женщин

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

Представительство компании «Абботт Лабораториз С.А.» в Республике Казахстан,
г. Алматы, 050059, пр. Досык 117/6. Бизнес-центр «Хан Тенгри-2».
Тел: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644, e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Перед применением внимательно изучите инструкцию.

KZ-3KZ-DULAC 170059a