

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.**

Энтеробиоз у детей

**Физиологические аспекты
мочеиспускания у детей
раннего возраста**

Кесарево сечение.

Оправдан ли выбор?

Риски для здоровья детей.

**Клинико–диагностические
аспекты прогноза
бронхиальной астмы
у детей раннего возраста**

**Антибиотики в
лекарственной форме
диспергируемых таблеток
в педиатрической практике**



№4 (115), 2019

Педиатрия



Энтерожермина® Форте

4 миллиарда/5 мл

СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Активное вещество:

Споры *Bacillus clausii*, полирезистентного к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам, — 4 миллиарда спор.

Показания к применению:

- лечение и профилактика нарушений микрофлоры кишечника и последующего эндогенного дисвитаминоза;
- вспомогательная терапия для восстановления микрофлоры кишечника, измененной в результате лечения антибиотиками или химиотерапии;
- острые или хронические желудочно-кишечные расстройства у детей, включая грудной возраст, вызванные кишечным дисбактериозом (дисмикробиозом) и дисвитаминозом.

Способ применения и дозы:

ВЗРОСЛЫМ: 1 флакон в день.
ДЕТЯМ, включая грудной возраст с 4 недель жизни: 1 флакон в день.

Особые указания:

НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации.

Побочные действия:

Реакции гиперчувствительности.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

Условия отпуска из аптек:

БЕЗ РЕЦЕПТА.

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



Производитель: Санофи С. П. А., Италия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, осуществляющей подготовку отгрузочных документов по качеству лекарственных средств и предоставление информации о лекарственных средствах и их безопасности лекарственных средств.

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, г. Алматы,
пр. Н. Назарбаева, 187 «Б»
телефон: +7(727) 244 50 96 факс: +7 (727) 258 25 96
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com,
quality.info@sanofi.com

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

PK-TC-5N®022999 от 25.05.2017 г. до 25.05.2022 г.

SANOFI

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 4 (115), 2019
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)
Абseitова 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, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geroпа»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Уважаемые коллеги!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан». Детство – пора беззаботная и веселая! Это время, когда ребенок должен радоваться жизни без оглядки и не задаваться вопросами о последствиях своих действий. А вот об этом уже должны позаботиться мы – взрослые. И родители, и врачи, и все те, кто непосредственно работает с ребенком. Как вы уже поняли, очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен педиатрии. На первых страницах вашему вниманию представлен Клинический протокол диагностики и лечения. Энтеробиоз у детей.

На страницах журнала вы найдете материал о прошедшей в Алматы конференции «День орфанных заболеваний». В работе конференции участвовали представители акимата Алматы, управления здравоохранения и департамента охраны общественного здоровья города. Активно включились в дискуссии и обсуждения тем врачи-генетики, педиатры, детские неврологи, неонатологи, психиатры, эпилептологи, родители больных детей и родительские ассоциации, которых конференция объединила для выработки и использования мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению редких заболеваний в Республике Казахстан.

В результате стремительного роста частоты оперативного родоразрешения мировые эксперты все больше обеспокоены негативным влиянием кесарева сечения на здоровье поколения детей в будущем. В последние годы появилось много исследований, доказывающих, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, больший риск развития в отдаленной перспективе аллергических, аутоиммунных, метаболических, микробиотических и других расстройств по сравнению с детьми, рожденными естественным образом. Эта тема освещена в рубрике Обзоры.

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, хронические больные, пациенты с иммунодефицитом. Представляем несколько статей о лечении данных заболеваний.

В Клубе педиатров рассматриваются инфекции нижних дыхательных путей цитомегаловирусной и респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка с бронхолегочной дисплазией: клиническое наблюдение. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика и исходы гнойной деструктивной пневмонии у детей. Тяжелая бронхиальная астма: как выбрать терапию? Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста.

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 диагностики и лечения. Энтеробиоз у детей 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Конференция «День орфанных заболеваний» прошла в Алматы 10

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. *Н.А. Геппе, Е.Д. Теплякова, А.А. Шульдяков, Е.П. Ляпина, О.А. Перминова, Г.П. Мартынова, И.Г. Ситников, В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, В.В. Романенко, А.А. Сависько, Е.Г. Кондюрина, Л.А. Балыкова* 14

Состояние нервной системы здоровых доношенных новорожденных, рожденных естественным путем и рожденных путем кесарева сечения. *А.И. Хамзина, Е.А. Пильгунова* 23

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клиническое наблюдение наследственного панкреатита у ребенка в результате мутации в гене PRSS1. *Е.А. Гордеева, М.Г. Ипатова, А.Ю. Разумовский, Д.В. Залихин, Е.И. Комина, А.Д. Мацвай, К.Ф. Хафизов, М.М. Литвинова* 28

Клинический опыт применения препарата Банеоцин® в терапии инфекционных поражений кожи. *А.Н. Зорин, Т.Н. Гузей* 34

Физиологические аспекты мочеиспускания у детей раннего возраста. *Т.В. Отпущенникова* 38

Пантогам и Элькар как средства «метаболической» коррекции у часто болеющих детей. *С.О. Ключников, Е.А. Кантимирова, Т.Н. Накостенко* 42

Немедикаментозные методы в лечении детей с атопической бронхиальной астмой. *Е.Г. Асирян* 45

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНО МЕДИЦИНЫ

Применение витаминных и минеральных комплексов у детей с аллергическими заболеваниями. *А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, Н.В. Юхтина* 50

Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа. *Л.В. Куценко, И.В. Зорин, А.А. Вялкова* 54

Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток в педиатрической практике. *Г.Т. Мырзабекова* 58

КЛУБ ПЕДИАТРОВ. КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Инфекция нижних дыхательных путей цитомегаловирусной и респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка с бронхолегочной дисплазией: клиническое наблюдение. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика и исходы гнойной деструктивной пневмонии у детей. *М.А. Жесткова, П.А. Фролов, П.А. Шорохова, С.И. Аре, А.В. Харьков, И.В. Коваленко, Д.Ю. Овсянников, А.Б. Малахов* 67

Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий* 69

ОБЗОРЫ

Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Ю.Л. Мизерницкий* 76

Кесарево сечение. Оправдан ли выбор? Риски для здоровья детей. *И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.В. Бережная, К.А. Кольцов, О.В. Дедикова, А.Е. Кучина, Ю.О. Сазанова, Л.Е. Мартыненко* 81

НОВОСТИ 88

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный конгресс – 2019

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

23-24 октября
г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42



25 октября

г. Шымкент
отель Rixos
Khadisha Shymkent,
ул. Желтоксан, 17



Организатор

КОМПАНИЯ



Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология, педиатрия

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения. Энтеробиоз у детей

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Протокол 24 от 29 июня 2017 года

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
B80	Энтеробиоз

1.2 Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МКБ – международная классификация болезней

ОАК – общий анализ крови

ОАК – общий анализ крови

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

1.4 Пользователи протокола: инфекционисты, педиатры, врачи общей практики, фельдшера.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследование 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.

1.7 Определение [1, 2]:

Энтеробиоз (лат. enterobiosis; англ. enterobiasis, охуригизис) – антропонозный контагиозный (космополитный) гельминтоз, проявляющийся зудом в перианальной области, диспепсическими расстройствами, преимущественным хроническим течением из-за повторных самозаражений больного (аутоинвазия).

1.8 Классификация: нет.

1.9 Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения [1, 2, 3]:

Жалобы и анамнез:	<ul style="list-style-type: none"> зуд в области заднего прохода в вечернее или ночное время; нарушение сна; раздражительность; повышенная утомляемость; ночное недержание мочи (энурез); никтурия; боли и урчание в животе; метеоризм.
Физикальное обследование:	<ul style="list-style-type: none"> расчесы в области заднего прохода, промежности и половых губ у девочек; лихенизация кожи вокруг заднего прохода, промежности, половых губ с развитием экзематозного дерматита, пиодермии, сфинктерита, иногда парапроктита.

Клинические критерии диагностики энтеробиоза

Наиболее общие симптомы	Наиболее характерные симптомы
<ul style="list-style-type: none"> обнаружение на руках ребенка следов фекального заражения; жалобы на нарушение аппетита, тошноту, боли в животе разлитого характера или локализирующиеся в области слепой кишки; симптомы воспаления аппендикса с образованием гранулем в подслизистой оболочке. 	<ul style="list-style-type: none"> зуд или пощипывание в перианальной области, особенно вечером или ночью; боли в животе, потеря аппетита, бессонница, во сне скрипят зубами; у девочек – симптомы и признаки вагинита, эндометрита и сальпингита; симптомы диспепсического расстройства: тошнота, рвота, боли и урчание в животе, метеоризм, учащенный кашицеобразный стул со слизью или запор.

Лабораторные исследования [1–3]:

Неспецифическая лабораторная диагностика

ОАК эозинофилия при наличии клинических проявлений (по показаниям)

Специфическая лабораторная диагностика

- исследование перианального соскоба – для обнаружения яиц остриц: исследование материала (соскоба), полученного с перианальных складок с помощью тампона, прозрачной липкой ленты, отпечатков на целлофане или мазков влажным ватным тампоном;
- исследование кала на гельминты – для обнаружения остриц в фекалиях.

Дополнительные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости – при возникновении симптомов острого живота.

Показания для консультации специалистов:

- консультация проктолога – при наличии осложнений анального отверстия (геморроя и другие);
- консультация других узких специалистов (гинеколога, хирурга) – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм [1, 2]: схема:



1.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1–3]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Геморрой	перианальный зуд	Консультация хирурга	Запоры, увеличение диаметра, набухание, болезненность анальных вен, раздражение в прямой кишке, боль при дефекации, в кале – прожилки крови.
Язва прямой кишки	перианальный зуд	Консультация хирурга	Болезненная дефекация, боль в заднем проходе или по ходу прямой кишки в покое, выделения из анального отверстия кровяного характера или кровотечения, чаще после опорожнения кишечника.

Сахарный диабет	перианальный зуд	Кровь на глюкозу, консультация эндокринолога	Снижение внимания, раздражительность, снижение зрения, потеря веса, кожные инфекционные поражения у мальчиков, кандидозы у девочек, частые дневные мочеиспускания, ночные недержание мочи, приступы жажды. У детей до года частые опрелости в местах первичных половых органов.
Нейродерматоз	перианальный зуд	Консультация аллерголога	Сыпь различного характера на лице, шее, сгибательных поверхностях локтей и коленей, пальцев рук; могут иметь место расчесы, шелушение кожи, корочки.

3.1 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1–8]:

Лечение энтеробиоза осуществляется в амбулаторных условиях. Лечение направлено на эрадикацию гельминта и десенсибилизацию организма.

3.2 Немедикаментозное лечение [1–8]:

Соблюдение гигиенического режима:

- тщательное соблюдение личной и общественной гигиены, чистота рук и подногтевых пространств, туалет перианальных складок, обработка игрушек; влажная уборка помещения ежедневно;
- перед сном выкупать ребенка, сменить и надеть нижнее белье, плотно облегающее бедра;
- утром ребенка подмыть, сменить нижнее белье, постельное белье или прогладить горячим утюгом;
- стол №4 при нарушении функции ЖКТ, стол №15 при нормальном функционировании ЖКТ.

3.3 Медикаментозное лечение [1–6]: направлено на эрадикацию гельминта, предотвращение осложнений, снижение показателей распространенности:

- Противогельминтные (антигельминтные) препараты перорально – пирантел (суспензия – в 5 мл 250 мг и таблетки по 250 мг) – внутрь однократно: 6 мес. – 2 года – по 125 мг. 2–6 лет – по 250 мг. 6–12 лет – по 500 мг. 12–18 лет – по 750 мг; при массе тела более 75 кг – 1 г. (10 мг/кг однократно), повторный прием в той же дозировке через 2 недели или мебендазол (суспензия во флаконах – в 5 мл 100 мг и таблетки по 100 мг) – внутрь: 2 года –18 лет: 100 мг однократно, при риске повторного заражения еще 100 мг через 2 нед. детям с 2-х лет (10 мг/кг однократно), повторный прием в той же дозировке через 2 недели с целью лечения ре- и суперинвазий; детям до 2-х лет суспензия; детям старше 2-х лет и взрослым таблетки. Одновременно необходимо лечить всех зараженных членов семьи и детей организованного коллектива. При большом числе детей, у которых обнаружены яйца остриц, лечить надо всех детей в коллективе, независимо от результатов обследования.
- Антигистаминный (противоаллергический) препарат перорально хлоропирамин, таблетки по 25 мг: 1 мг/кг – в сутки на 2 приема.

Перечень основных лекарственных средств [1, 2, 4, 5]:

№ п/п	Международное непатентованное наименование ЛС	Показания	УД
Противогельминтный (антигельминтный) препарат			
1.	Пирантел: суспензия во флаконах по 15 мл: 250 мг/5 мл; таблетки по 250 мг	Противогельминтное средство	С
2.	Мебендазол: суспензия во флаконах:100 мг/5 мл; таблетки по 100 мг	Противогельминтное средство	В

Перечень дополнительных лекарственных средств [1, 2]:

№ п/п	Международное непатентованное наименование ЛС	Показания	УД
Антигистаминные препараты для системного применения			
1.	Хлоропирамин, таблетки по 25 мг	Десенсибилизация	В

3.4 Хирургическое вмешательство: нет.

3.5 Дальнейшее ведение [3]:

- диспансерное наблюдение за переболевшими лицами энтеробиозом проводится в течение 10–14 дней с обязательным взятием двух анализов с интервалом три дня;
- не излеченные от энтеробиоза больные повторно подвергаются лечению, но не ранее, чем через две

недели после окончания первого курса лечения с продлением диспансерного наблюдения до 1 месяца.

3.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения [3]:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- отрицательные результаты двукратных исследований соскобов с перианальных складок на яйца остриц, взятых через 2 недели после проведения курса дегельминтизации с интервалом три дня.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: нет.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Девдариани Хатуна Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».
- 2) Куттыкужанова Галия Габдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 3) Эфендиев Имдат Муса оглы – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей».
- 4) Башева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, АО «Медицинский университет Астана».
- 5) Умешева Кумускуль Абдуллаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 6) Жумагалиева Галина Даутовна – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель курса детских инфекций, РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный университет им. Марата Оспанова».
- 7) Алшынбекова Гульшарбат Канагатовна – кандидат медицинских наук, и.о. профессора кафедры детских инфекционных болезней, РГП на ПХВ

«Карагандинский государственный медицинский университет».

- 8) Мажитов Талгат Мансурович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии, АО «Медицинский университет Астана».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Кошеров Бахыт Нурғалиевна – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, профессор кафедр инфекционных болезней.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / Сергиев В.П., Лобзин А.Я., Козлов С.С. – СПб., Фолиант, 2011. – 608 с.
- 2) Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшиева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 688 стр: ил.
- 3) Санитарные правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению паразитарных заболеваний». Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан №283, 31 марта 2015 г.
- 4) Большой справочник лекарственных средств / под ред. Л.Е. Зиганшиной, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова, Р.У. Хабриева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 3344 с.
- 5) BNF for children 2014–2015.
- 6) Prevalence of enterobiasis (Enterobiusvermicularis) and its Impact on Children in Kalar Town / Sulaimania – Iraq Mohammad Abdul Aziz Kadir, Ph.D., College of Medicine, Kirkuk and Omer Mahmud Amin, MSc. Biology, College of Education, Kalar, Sulaimaniah University – Tikrit Medical Journal. – 2011; 17 (2): 67–77.
- 7) <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/> – Parasites – Enterobiasis (also known as Pinworm Infection).
- 8) Enterobiusvermicularis infection among primary school children in slum area in district rewa (m.p.) INDIA Amit Tiwari, Gyanendra Mishra, Jai Prakash Pandey and Shrish Agnihotri – International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences. 4 (2): March–April 2014.

Ссылка www.rcrz

Конференция «День орфанных заболеваний» прошла в Алматы

В Алматы 28 февраля в День редких заболеваний в рамках Дорожной карты «По внедрению новых стандартов диагностики и лечения редких болезней у детей в Республике Казахстан на 2017–2019 годы» прошла конференция «День орфанных заболеваний».



Пленарное заседание конференции открыла выступлением на тему «Редкие болезни в Казахстане – мукополисахаридозы» профессор Научного центра педиатрии и детской хирургии Майра Шарипова.

В мире насчитывается более 7 тысяч разных видов редких болезней, среди которых есть как смертельные, так и те, которые при правильном и регулярном лечении позволяют прожить нормальную жизнь. В Казахстане такими недугами страдают около тысячи детей.

Редкие орфанные заболевания – это хронически тяжелые или угрожающие жизни болезни. Они могут приводить к инвалидности, сокращению продолжительности жизни. В России и Казахстане редкими считаются заболевания с распространённостью: 1 случай на 10 тысяч человек. В основном это генетические заболевания, но есть и болезни инфекционного, аутоиммунного и токсического характера. Центр педиатрии и детской

хирургии координирует детей с лизосомными болезнями и проводит обучение специалистов. Определенные Центром региональные координаторы по редким детским болезням занимаются организационными вопросами.

Число детей с редкими заболеваниями в Казахстане растёт. Если в 2011 году больных мукополисахаридозом было 6 человек, то сейчас их – около 40, с болезнью Гоше было – 9 и 19. А больных муковисцидозом детей насчитывается уже более 100.

Диагностика заболеваний улучшается, но диагнозы ставятся все-таки поздно, в 2–3 года. В некоторых случаях при поздней диагностике развиваются необратимые последствия.

Профессор Медико-генетического научного центра (Москва) Елена Дадали в докладе «Современные методы диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний» говорила о том, что российские ученые разработали и уже внедрили в практику иннова-

ционную методику диагностики наследственных вариантов эпилепсии, основанную на использовании секвенирования нового поколения.

«Эпилепсии, действительно, составляют одну из самых распространенных групп заболеваний нервной системы. Считается, что ими страдает более 50 млн. жителей земного шара. Исследования показали, что не менее 60% всех случаев эпилепсии обусловлены различными изменениями в генетическом материале – мутациями генов или хромосомными нарушениями. На сегодня идентифицировано несколько сотен генов, мутации в которых приводят к возникновению различных вариантов эпилепсий (изолированных или сочетающихся с другими симптомами поражения нервной системы или других органов и систем)», – считает Е. Дадали.

Она описала типы наследования эпилепсий.

«Мутантный ген, ответственный за возникновение заболевания, может быть унаследован от больного родителя, однако чаще появление больного ребенка наблюдается в потомстве здоровых родителей, не имеющих родственников, страдающих судорогами. Мутации могут возникнуть в единственной половой клетке одного из родителей, либо оба здоровых родителей являются гетерозиготными носителями мутации в одном и том же гене или носительницей является женщина, имеющая высокий риск рождения сына, страдающего эпилепсией», – поясняет профессор.

Если в семье уже есть больной ребенок, или этой болезнью страдает один из родителей, следует обязательно определить, является ли она наследственной, мутации в каком гене привели к ее возникновению, каков риск возникнове-

ния эпилепсии у последующих детей, и что надо делать, чтобы предотвратить проблему.

Однако клинические проявления наследственных эпилепсий сходны, а генов, ответственных за их возникновение – много, поэтому самым сложным этапом медико-генетического консультирования является диагностика генетического варианта. Последовательный анализ отдельных генов – сложный процесс, требующий много времени и больших экономических затрат, но без уточнения генетического варианта невозможно осуществить профилактику повторного появления больного ребенка в семье.

Профессор Российского национального исследовательского медицинского университета Светлана Полякова выступила на тему «Наследственные болезни обмена с преимущественным поражением печени».

Все зависит от того, по ее мнению, на какой стадии выявлено то или иное наследственное заболевание. Чем раньше начато лечение, тем лучше прогноз. Но и в случае более позднего обнаружения наследственного заболевания у ребенка есть шанс на полноценную жизнь. Пример тому – больные тирозинемией, вызванной недостаточной активностью фермента печени, преобразующего аминокислоту тирозин, что приводит к накоплению токсических продуктов его распада и, как следствие, к циррозу печени, тяжелому поражению почек, рахиту, не поддающемуся лечению витамином D. Раньше такие дети не доживали и до 10 лет. Но когда появился препарат для лечения этой болезни и специальный диетический продукт, дети стали выживать. Более того, в Европе, где пациенты с тирозинемией получают препарат около 18 лет, уже есть сообщения о рождении у них здоровых детей.

Нужна государственная программа лечения таких пациентов, специальные государствен-

ные медицинские центры по лечению редких наследственных болезней. Такие центры уже давно и успешно существуют во всем мире.

У нас же дети с редкими наследственными заболеваниями рассредоточены по разным больницам общего профиля. И занимаются их лечением в основном энтузиасты. Специалистов в этой области у нас в стране можно по пальцам пересчитать. Эту ситуацию нужно менять.

Следом за инициатором и организатором в Алматы медицинского «Центра перинатологии и детской кардиохирургии» Розой Куанышбековой выступила профессор Научно-исследовательского клинического института педиатрии (Москва) Екатерина Николаева с докладом «Наследственные дефекты обмена жирных кислот: диагностика и лечение пациентов». Она представила собственные данные по проблеме выявления дефектов обмена жирных кислот у детей группы тяжелых наследственных болезней, характеризующихся высокой смертностью, преимущественным поражением ЦНС, сердца и печени.

Профессор привела классификацию заболеваний, дала анализ клинических особенностей и биохимических критериев диагностики патологии и подчеркнула необходимость использования методов tandemной масс-спектрометрии, газовой хроматографии, хроматомасс-спектрометрии для идентификации формы заболевания. В первую очередь, по ее мнению, подлежат обследованию на указанные болезни дети (в том числе новорожденные) с повторной рвотой, мышечной гипотонией, вялостью, сонливостью, кардиомиопатией, нарушением ритма сердца, увеличением размеров печени и нарушением ее функции.

Участники конференции смогли посетить лекции экспертов, презентации клиник и медицинских центров, участвовать

в обсуждении клинических рекомендаций, вопросов анализа и планирования научных исследований в области орфанных заболеваний.

На секции конференции под названием «Нервно-мышечные заболевания» первым докладчиком была профессор Елена Дадали, которая доложила участникам тему «Методы диагностики нервно-мышечных заболеваний: проблемные вопросы и возможные ошибки».

Затем успешно выступила кандидат наук из Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы) Гульжан Сарсенбаева. Она изложила ситуацию в Казахстане в докладе «Орфанные заболевания в детской кардиологии и кардиохирургии».

Профессор Казахского медицинского университета непрерывного образования Маржан Лепесова сделала интересное сообщение на тему «Клинико-генетическая характеристика миопатии Дюшенна и спинальной-мышечной атрофии в Казахстане».

Внимательно и с интересом выслушали участники доклад PhD Clinical Next-Generation Sequencing, Thermo Fisher Scientific Александра Кирпий «Применение технологий высокопроизводительного секвенирования и микрочипов в генетике орфанных и нейромышечных заболеваний».

В ходе работы секции «Наследственные болезни обмена» одним из наиболее интересных оказалось выступление профессора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (Алматы) Гульнары Святовой на тему «Диагностика наследственных нарушений обмена методом tandemной масс-спектрометрии».

В перерыве, в кулуарах конференции мы задали Гульнаре Святовой несколько вопросов.

«Казахстанское законодательство устанавливает пожизненное бесплатное лечение па-

циента, например, с орфанными заболеваниями – болезнями обмена, которое государству обходится в среднем в 287 млн. тенге в год на одного пациента», – отвечает она на вопрос о стоимости лечения.

Но дело в том, продолжает Г. Святова, что все эти пациенты были выявлены поздно, по клиническим проявлениям, когда уже шли тяжелейшие инвалидирующие последствия. Сейчас они эту терапию получают. Она – малоэффективна, просто поддерживает жизненные функции. Причина ситуации – поздняя диагностика.

До 16 декабря прошлого года диагностика в Казахстане не проводилась и только с появлением у нас метода тандемной масс-спектрометрии это стало возможным.

Комплекс, по ее данным, приобретен в декабре 2018 года. Для диагностирования орфанных заболеваний необходимы специальные лаборатории и соответствующие специалисты. Поэтому одновременно тренеры из Финляндии обучили специалистов. Так что они знают и применяют свои умения и опыт, ведь при своевременной диагностике, при ферментозаместительной терапии, которая показана как следующий этап после диагностики, с большой уверенностью можно сказать, что этих детей можно было оставить живыми.

«Наши первые результаты говорят о том, что это колоссальная проблема. Первые пробные 30 тестов больных с прямыми показаниями уже проведены: 9 анализов показали патологию. Из этих 9 детей с подозреваемыми нарушениями – болезнями обмена веществ 5 детей, не дождавшись диагноза, и, соответственно, лечения, скончались. А ведь если детей лечить сразу же они будут абсолютно полноценными», – отмечает Г. Святова.

У врачей сложилось мнение, что обязательно дорогое лечение – 287 млн. тенге. На самом деле, таких заболеваний, для которых существует очень дорогостоящая ферментозаместительная терапия, – лишь несколько. Большинство, 90% заболеваний, лечатся препаратами широко распространенными, недорогими, зарегистрированными и в Казахстане. Просто об их применении врачи не всегда знают потому, что лечат – как обычное заболевание – пневмония, сепсис.

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии – это республиканский центр координации, мониторинга, неонатального скрининга. Неонатальному скринингу в Казахстане в 2019 году исполняется 12 лет. Он полностью поддерживается государством, лечение проводится бесплатно, в настоящее время – пока на 2 наследственных заболевания – врожденный гипотериоз и фенкетонурия.

Внедрение метода тандемной масс-спектрометрии не требует никаких подготовок, организационных моментов. Нужны те же самые пятна крови: одно пятно будет идти на этот анализ.

Однако, пока не будет государственной поддержки, никакими убеждениями или агитацией внедрить этот метод невозможно. Государственная поддержка нужна, чтобы поддерживать метод так же, как неонатальный скрининг. Цена анализа регламентирована тарификатором медицинских услуги. Анализ стоит 33 тысячи тенге – не какая-то частная платная услуга.

Перечень диагностируемых заболеваний включает 75 форм, так как некоторые наследственные болезни обмена веществ (НБО) имеют несколько типов.

Все новорожденные, которые находятся в отделении инфекционной терапии с желтухой, непонятными судорогами, увеличением печени, все пациенты с ДЦП (детским церебральным параличом), эпилепсией, мышечными нарушениями, в коже. Это – огромная группа, в рамках этого сообщества больных детей, для которой необходимо обследование. По мировым данным, она составляет от 6% до 10%. Однако родственники пациентов не знают, что ребенку этот анализ показан.

Ранняя диагностика и лечение редких (орфанных) заболеваний представляют собой не толь-



ко важнейшую экономическую проблему, но и медико-социальную:

- большая часть орфанных заболеваний являются генетическими и сопровождают человека на протяжении всей жизни;
- многие из них проявляются в детстве и около 30% детей с подобными болезнями не доживают до пяти лет;
- орфанные заболевания ведут к ограничению качества жизни – от недостатка до утраты какой-либо функции;
- около 60% пациентов с редкими заболеваниями испытывают отчужденность, стресс, изоляцию, депрессию;
- наблюдение за пациентом с редким заболеванием сложное: трудности со своевременностью и правильностью постановки диагноза, отсутствие адекватного диспансерного наблюдения, недостаток квалифицированных специалистов, трудности в получении своевременной информации о патологии, дорогостоящие препараты;
- жизнь с редким заболеванием затрагивает все ее аспекты: школу, выбор работы, досуг с друзьями и эмоциональную сферу. Возможна изоляция из социума. Необходимы условия для получения образования с дальнейшим трудоустройством.

Маршрут направления на диагностику – сухие пятна крови, которые у новорожденных берутся в роддоме или перинатальном центре, у детей – в детских поликлиниках. В специальных пунктах забирается кровь, которая затем высушивается на воздухе. Пятна можно пересылать по почте, в обычных конвертах. Транспортировка – легкая.

Центр делает диагностику, ставит или не ставит заболевание. Постановка диагноза – это выход на правильное лечение.

Более того, подтверждающая молекулярно-генетическая диаг-



гностика позволяет при последующих беременностях в таких семьях уже на ранних сроках выявлять – болен этот ребенок или нет. К сожалению, генетические орфанные заболевания имеют высокий повторный генетический риск, и в этих семьях появляются по 2–3 больных ребенка.

Центр занимается образованием врачей-генетиков, их сейчас в Казахстане – 58, специалистов, находящихся на первой линии. Обучение проходит при поддержке Минздрава и для врачей – оно бесплатное, проводится в плановом порядке, по областным центрам республики.

Мы ежегодно также проводим республиканские конференции. В этом году, кроме конференции по орфанным заболеваниям, будет конференция, посвященная тренингу на выявление преэклампсии у беременных (осложнение беременности, обычно после 20-й недели с нарушением показателей артериального давления), которая является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Конференция состоится в июне, в г. Нур-Султан, резюмировала Г. Святова.

Между тем, конференция продолжалась. Следовали новые доклады и слайды, новые вопросы и фото самых информативных слайдов.

Президент KzLAE НКЦ Неврологии, эпилептологии и реабилитации Лейла Даирбаева выступила с сообщением «Алгоритм диагностики метаболических эпилептических энцефалопатий с ранним дебютом».



Доктор медицинских наук из «ННМЦ, Корпоративный фонд University Medical Center (Нур-Султан) Даир Нургалиев логично изложил тему «Клинические признаки болезни Гоше. Диагностика и лечение».

Кандидат медицинских наук из Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Дамиля Салимбаева сделала интересный доклад «Диагностика, лечение и профилактика фенилкетонурии», а ассоциированный профессор Казахского Национального медицинского университета Гульнар Мухамбетова – «Цероидные липофусцинозы. Ранняя диагностика и лечение поздней младенческой формы цероидного липофусциноза – CLN2».

В работе конференции участвовали представители акимата Алматы, управления здравоохранения и департамента охраны общественного здоровья города. Активно включились в дискуссии и обсуждения тем врачи-генетики, педиатры, детские неврологи, неонатологи, психиатры, эпилептологи, родители больных детей и родительские ассоциации, которых конференция объединила для выработки и использования мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению редких заболеваний в Республике Казахстан.

Организаторы мероприятия – ТОО «Центр молекулярной медицины», РОО «Ассоциация медицинских генетиков» РК, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии и Общественный фонд «Өмірге сен». ■

В. Владимирская

Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия

Н.А. Геппе¹ – д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней, директор клиники, заслуженный врач РФ, Е.Д. Теплякова², А.А. Шульдяков³, Е.П. Ляпина³, О.А. Перминова⁴, Г.П. Мартынова⁵, И.Г. Ситников⁶, В.А. Анохин⁷, Г.Р. Фаткуллина⁷, В.В. Романенко⁸, А.А. Сависко⁹, Е.Г. Кондюрина¹⁰, Л.А. Балыкова¹¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

² МБУЗ «Детская городская поликлиника №4 г. Ростов-на-Дону», г. Ростов-на-Дону

³ Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

⁴ МБУЗ «Городская детская клиническая поликлиника №5», г. Пермь

⁵ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск

⁶ ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ярославль

⁷ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

⁸ МАУ «Детская городская клиническая больница №11», г. Екатеринбург

⁹ Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

¹⁰ Кафедра педиатрии ФПК и ППв ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск

¹¹ ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, в дозе 60 мг в сутки (ОАО «Валента Фарм», Россия) при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте 7–12 лет. В исследование включены 310 пациентов. В окончательный анализ вошли 304 пациента: 153 пациента в 1-й группе (Ингавирин®) и 151 пациент во 2-й группе (плацебо). Схема лечения (1 раз в сутки в течение 5 дней) в сравниваемых группах была одинаковой. Эффективность терапии оценивали по динамике нормализации температуры тела и срокам исчезновения клинических проявлений, развитию осложнений в группах. О безопасности судили по наличию/отсутствию нежелательных явлений и влиянию препарата на показатели крови (общие и биохимические) и витальные функции. Показано, что применение препарата Ингавирин® (ОАО «Валента Фарм», Россия) 60 мг в сутки при ОРВИ различной этиологии приводит к достоверно более быстрому исчезновению проявлений катарального и интоксикационного синдромов, сокращению периода лихорадки на 12,5 ч., снижает риск развития осложнений в 8,7 раза в сравнении с плацебо. Не зарегистрированы нежелательные и серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, а также влияние на показатели крови и витальные функции у детей, принимавших Ингавирин® в дозе 60 мг в сутки, что позволяет считать препарат безопасным с хорошей переносимостью. Ингавирин® соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения детей. Доказанные эффективность, хорошая переносимость и высокая безопасность позволяют рекомендовать препарат Ингавирин®, капсулы, 60 мг в сутки для лечения ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте с 7 лет.

Ключевые слова: ОРВИ, дети, лечение, Ингавирин®.

N.A. Gepe¹ – MD., Professor, Head of Childhood diseases Department, Director of clinic, Honored Doctor of the Russian Federation, E.D. Teplyakova², A.A. Shuldyakov³, E.P. Lyapina³, O.A. Perminova⁴, G.P. Martynova⁵, I.G. Sitnikov⁶, V.A. Anohin⁷, G.R. Fatkullina⁷, V.V. Romanenko⁸, A.A. Savisko⁹, E.G. Kondyurina¹⁰, L.A. Balykova¹¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² Rostov-on-Don City Children's Clinic №4, Rostov-on-Don

³ Infectious Diseases and Epidemiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov

⁴ City Children's Clinical Polyclinic №5, Perm

⁵ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

⁶ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

⁷ Kazan State Medical University, Kazan

⁸ Children's City Clinical Hospital №11, Ekaterinburg

⁹ Outpatient and Emergency Pediatrics Department, «Rostov State Medical University» Ministry of Health, Rostov-on-Don

¹⁰ Pediatrics Department, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

¹¹ Ogarev Mordovia State University, Saransk

Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug

Objective of the research – to study efficacy and safety of Ingavirin® drug, capsules, dose of 60 mg per day («Valenta Pharm», Russia) in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 7–12 years. The study included 310 patients. The final analysis included 304 patients: 153 were patients in group 1 (Ingavirin®) and 151 patients in group 2 (placebo). Treatment scheme (1 times a day for 5 days) was similar in two groups. Treatment efficacy was assessed by normalization of body temperature dynamics, clinical symptoms disappearance timing and complications development in both groups. Safety was assessed by presence/absence of adverse events and the impact of the drug on blood counts (general and biochemical) and vital functions. The study revealed, that Ingavirin® («Valenta Pharm», Russia) 60 mg daily for ARVI of various etiologies leads to significantly more rapid disappearance of intoxication and catarrhal syndrome, reduces fever period on 12,5 hours, reduces risk of complications in 8,7 times, comparing to placebo. The drug had no adverse and serious adverse effects, had no effect on blood count and vital function in children, who took Ingavirin® at a dose of 60 mg per day, which makes the drug safe and with good tolerability. Ingavirin® meets the requirements for children treatment. The study proved its efficacy, good tolerability and high safety, that allows to recommend Ingavirin® capsules, 60 mg per day for ARVI of different etiology treatment in children aged 7 years and older.

Keywords: acute respiratory viral infections, children, treatment, Ingavirin®.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) выделены ВОЗ в группу социально значимых болезней, а снижение заболеваемости населения, совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и повышение эффективности лечения рассматриваются как приоритетное направление государственной политики в сфере здравоохранения.

Грипп распространен в глобальных масштабах. Ежегодные эпидемии оказывают серьезное воздействие на все возрастные группы населения, а коэффициенты пораженности оцениваются на уровне 5–10% среди взрослого населения и 20–30% среди детей. Болезнь может иметь тяжелое течение и приводит к госпитализации и летальному исходу, главным образом среди групп высокого риска, одной из которых являются дети [1, 2]. В возрастной структуре заболеваемости гриппом и ОРВИ доля детей от 0 до 14 лет составляет более 60%. В детских дошкольных учреждениях этот показатель на 10–15% выше, чем у неорганизованных детей. Высокий уровень заболеваемости регистрируется и в начальных классах школы [3].

Противовирусная терапия показана при любом респираторном вирусном заболевании, а применение противовирусных препаратов в ранние сроки инфекции является «золотым стандартом» лечения,

повышающим эффективность терапии, и способствует уменьшению развития тяжелых форм болезни, осложнений, числа больных, требующих лечения в стационарных условиях [4].

Современная медицина располагает определенным спектром противовирусных средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии у детей. Выбор данных препаратов ограничен в связи с тем, что одни эффективны только в отношении вирусов гриппа, у других – недостаточно изучена безопасность использования у детей младших возрастных групп. Токсичность и возможность развития побочных эффектов, резистентность к препаратам с прямым механизмом действия также ограничивают возможности использования ряда противовирусных препаратов в педиатрии. В амбулаторных условиях клинический диагноз ОРВИ часто устанавливается без вирусологического исследования. Поэтому в распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные для профилактики и лечения как гриппа, так и других ОРВИ, безопасные и комплаентные.

В России с 2008 г. для лечения и профилактики гриппа/ОРВИ применяется противовирусный препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентанди-

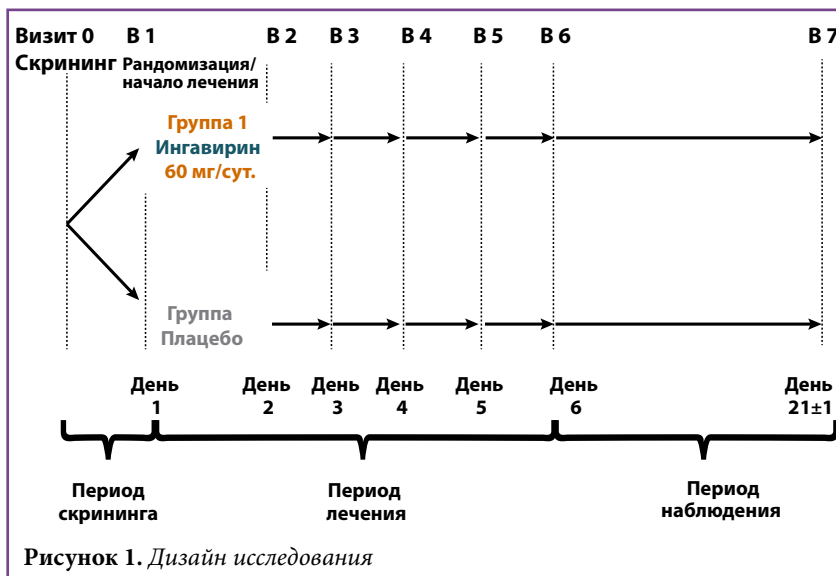
овой кислоты), производимый ОАО «Валента Фарм». Препарат активен в отношении вирусов гриппа (включая пандемический А (H1N1) pdm09, широкого спектра других респираторных вирусов, не токсичен и не вызывает побочных эффектов, что объясняется уникальным механизмом действия. Ингавирин® восстанавливает и активирует угнетаемую вирусами систему защиты клетки, препятствуя размножению патогена и ускоряя его элиминацию. Действие препарата реализуется в инфицированных клетках, при этом состояние и физиология здоровых клеток не изменяются [5, 6]. В проведенных клинических исследованиях показаны терапевтическая эффективность и безопасность препарата при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых [6–9]. В 2012 г. проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности Ингавирина® при лечении гриппа и других ОРВИ у 180 детей с лабораторно установленным диагнозом в возрасте 13–17 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Ингавирина® приводит к статистически значимому уменьшению периода лихорадки (в среднем на 9,3 ч. в сравнении с плацебо), сроков исчезновения и уменьшения выраженности катарального

и интоксикационного синдромов, сокращению продолжительности болезни и не вызывает побочных эффектов [10].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в дозе 60 мг в сутки при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет.

Материалы и методы исследования

Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы 30 мг (ОАО «Валента Фарм», Россия), в суточной дозе 60 мг для лечения гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 7–12 лет проведено в период с августа по декабрь 2014 г. В исследование включали детей с установленным клинически диагнозом гриппа или ОРВИ, неосложненного, среднетяжелого течения, на основании наличия у пациента температуры тела $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, озноб, слабость, ломота, боль в глазных яблоках, тошнота) и не менее одного из проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринит, фарингит, ларингит, кашель). Не включались в исследование дети с осложненным течением заболевания, с признаками развития вирусной пневмонии, перенесенными за неделю до включения в исследование инфекционными заболеваниями, часто болеющие дети, имеющие в анамнезе бронхиальную астму, повышенную судорожную активность, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, онкологические, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сахарный диабет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, наследственные нарушения всасывания глюкозы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышенную



чувствительность к компонентам препарата Ингавирин®.

Интервал между появлением первых симптомов заболевания и включением в исследование составлял не более 36 ч. Информированное согласие на участие пациента в клиническом исследовании подписывали родители или усыновители.

После прохождения скрининга пациентов рандомизировали в одну из двух групп методом конвертов: 1-ю группу, в которой назначали препарат Ингавирин®, или 2-ю группу, в которой назначали плацебо. Прием исследуемого препарата/плацебо продолжался 5 дней. Разрешенными в рамках настоящего исследования были жаропонижающие средства, содержащие в составе один активный компонент – парацетамол, если они применялись при повышении температуры тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, патогенетическая (кроме иммуномодуляторов) и сопутствующая терапия, определенная протоколом. Набор пациентов осуществляли в 11 клинических центрах. Исследование проводили в полном соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.), нормативными требованиями Российской Федерации и Национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 «Надлежащая клиническая практика».

Скринированы и включены в исследование 310 человек – 155 пациентов в 1-й группе (Ингавирин®) и 155 во 2-й группе (плацебо).

Исследование состояло из 7 визитов: Визит 0/Скрининг, Визит 1/Рандомизация, Визиты 2/День 2–7/День 21±1 (рис. 1).

Клиническую эффективность и безопасность Ингавирин® в сравнении с плацебо оценивали по его влиянию на продолжительность проявлений гриппа/ОРВИ. Первичным критерием эффективности являлись сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах (под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37°C без подъема выше данных значений в последующий период до Визита 7).

Вторичными критериями эффективности являлись сроки исчезновения проявлений интоксикационного и катарального синдромов от момента начала лечения; средняя температура тела к 1–5-му дням от начала терапии; доля пациентов с нормализацией температуры тела к 1–5-му дням от начала терапии; доля пациентов с осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 21-й дни от начала приема исследуемого препарата; доля пациентов с тяжелыми осложнениями гриппа/ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й

и с 1-го по 21-й дни терапии; сроки развития осложнений гриппа/ОРВИ от начала приема исследуемого препарата.

Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием программного пакета SAS 9.4. Применяли параметрические тесты: t-критерий Стьюдента (t-тест) и дисперсионный анализ смешанных эффектов (mixed ANOVA), дополнительно использовали тест Манна-Уитни, тест Вилкоксона. Кроме того, при проведении анализа данных, представляющих тип переменных «время до наступления события» (time-to-event), были использованы метод Каплана-Мейера и логарифмический ранговый критерий. Среднее число симптомов на пациента в каждой группе было проанализировано с помощью t-теста и непараметрического критерия Манна-Уитни. Для анализа частоты развития осложнений применяли критерий χ^2 и при необходимости точный тест Фишера.

Забор мазка со слизистой оболочки носоглотки для определения вирусного агента и материала для общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи проводили на визите Скрининга и Визите 6. На Визитах 2–6 оценивали динамику симптомов заболевания. Визит 7 проводили с целью оценки поздних осложнений гриппа/ОРВИ. На всех визитах проводили оценку наличия любых нежелательных явлений (НЯ)/серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Под НЯ в данном исследовании понимали «любое неблагоприятное медицинское явление, наблюдаемое у использующего медицинский продукт участника исследования, которое может и не иметь причинно-следственной связи с данным видом воздействия». Связь НЯ с исследуемым препаратом оценивали по алгоритму Наранжо.

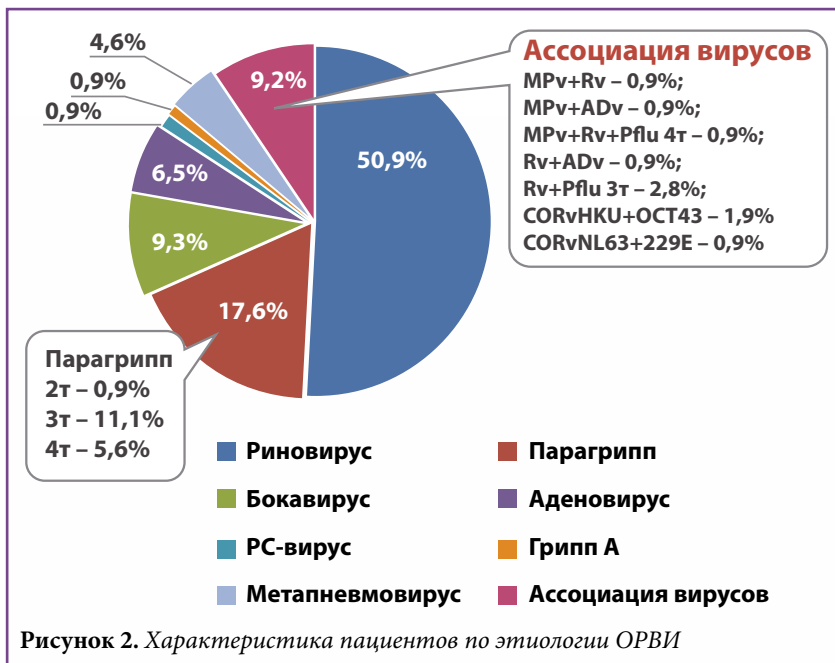
Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, значениям температуры тела и показателям гемодинамики (табл. 1).

Интоксикационный синдром

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатели	1-я группа (Ингавирин®) n=155	2-я группа (плацебо) n=155
Возраст, годы (M±SD)	9,4±1,67	9,5±1,74*
Пол (м./ж.) (%)	64,5/35,5	50,3/49,7**
Температура тела ≤37°C	0,7%	1,3%
37,1°C–38°C	41,4%	33,6%
38,1°C–39°C	50,7%	57,7%
>39°C	7,2%	7,4%
Идентификация вирусного антигена, %	34,8	34,8
АД, мм рт.ст. (M±SD)	103±9,6/63±6,8	102±9,3/62,5±6,1***
ЧСС в мин. (M±SD)	95,8±11,9	94,8±11,4***
ЧДД в мин. (M±SD)	22,1±3,15	22±3,07***

*p=0,8295 для оценки статистической значимости различий использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; **p=0,016 для оценки статистической значимости различий использован точный критерий Фишера; ***p>0,05 анализ данных с помощью t-критерия Стьюдента не выявил статистически значимых различий между двумя терапевтическими группами.



у пациентов сравниваемых групп характеризовался снижением аппетита – у 87,7% в 1-й группе и у 84,5% во 2-й группе; слабостью – у 92,9 и 95,5%; головной болью – у 76,1 и 75,5%; нарушением сна – у 27,1 и 25,2% и ознобом – у 36,8 и 34,8% соответственно. Головокружение, ломота, боль в глазных яблоках и тошнота наблюдались реже.

Проявлениями катарального синдрома в группах были симпто-

мы фарингита – у 86,5% пациентов в 1-й группе и у 91,6% во 2-й группе; ринита – у 85,2 и 87,1%; тонзиллита – у 20,6 и 19,4%; ларингита – у 10,3 и 14,9% соответственно; кашель отмечен в 64,5 и 73,5% случаев соответственно. На этапе рандомизации статистически значимые межгрупповые различия по частоте встречаемости симптомов заболевания выявлены не были.

Сравнительный анализ лабораторных показателей проводи-

ли с помощью точного критерия Фишера. На этапе скрининга зафиксированы 22 клинически значимых отклонения от норм показателей общего анализа крови, что проявлялось повышением уровня лейкоцитов и нейтрофилов: у 14 детей в 1-й группе (Ингавирин®) и у 8 во 2-й группе (плацебо). Ни в одной из групп на этапе скрининга не наблюдалось клинически значимых отклонений от норм показателей биохимического анализа крови. Было зарегистрировано лишь одно клинически значимое отклонение от норм показателей общего анализа мочи (повышение уровня белка) в 1-й группе (Ингавирин®). Статистически значимых различий между двумя группами по количеству отклонений от норм показателей анализов крови и мочи на этапе скрининга выявлено не было. В настоящем клиническом исследовании определение вирусного антигена в мазках со слизистой оболочки носоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Из 310 пациентов вирусный антиген был идентифицирован у 108 человек (34,8%). Этиологическая структура ОРВИ у участников исследования представлена на рис. 2.

В этиологической структуре ОРВИ у детей 7–12 лет в эпидемическом сезоне 2014 г. преобладали риновирусы (50,9%), значительную долю составили вирусы парагриппа 2–4-го типов (17,6%), бокавирус и ассоциация вирусов (9,3 и 9,2% соответственно), у 6,5% пациентов идентифицирован аденовирус, метапневмовирус выявлен в 4,6% случаев, респираторно-синцитиальный вирус – в 0,9%. Вирус гриппа определен у одного пациента (0,9%).

Из 310 пациентов, включенных в исследование, 3 были исключены из исследования в соответствии критериям исключения, еще 3 пациента нарушили режим приема исследуемого препарата. 304 из 310 пациентов получили терапию в полном объеме: 153 пациента в 1-й группе

(Ингавирин®) и 151 пациент во 2-й группе (плацебо). Таким образом, доля пациентов, завершивших исследование по протоколу, составила 98%. В 1-й группе (Ингавирин®) этот показатель составил 98,7%, а во 2-й группе (плацебо) – 97,4%.

Результаты

Результаты исследования продемонстрировали преимущество препарата Ингавирин® в достижении более быстрой динамики исчезновения симптомов заболевания в сравнении с плацебо. Анализ средних максимальных значений температуры тела в группах показал, что уже через 12 ч. лечения у пациентов 1-й группы (Ингавирин®) этот показатель был достоверно ниже, а значение 37°C без последующего повышения до-

стигнуто через 36 ч., во 2-й группе (плацебо) – через 64 ч. ($p < 0,05$) (рис. 3).

Сроки нормализации температуры тела в 1-й группе (Ингавирин®) были статистически значимо короче, чем во 2-й группе (плацебо), и составили $42,00 \pm 1,98$ и $54,48 \pm 2,44$ ч. соответственно ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Доля пациентов с нормализацией температуры тела уже через 36 ч. лечения Ингавирином® и в течение всего периода терапии была достоверно больше по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) (рис. 4).

Исчезновение проявлений интоксикационного и катарального синдромов и отсутствие их повторного возникновения в последующие дни наблюдения статистически значимо быстрее про-

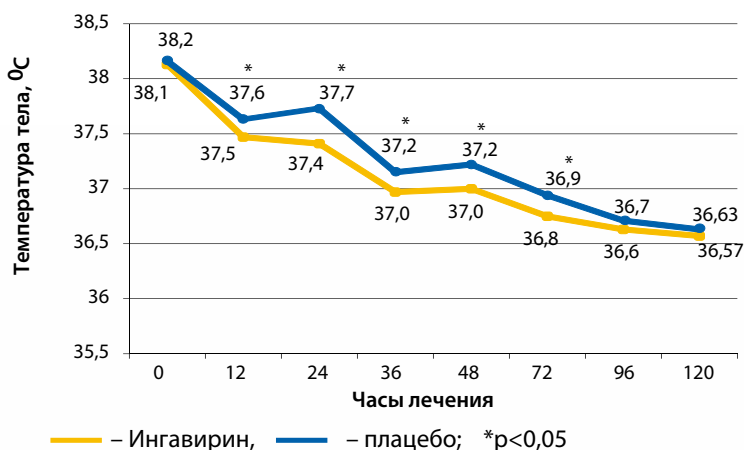
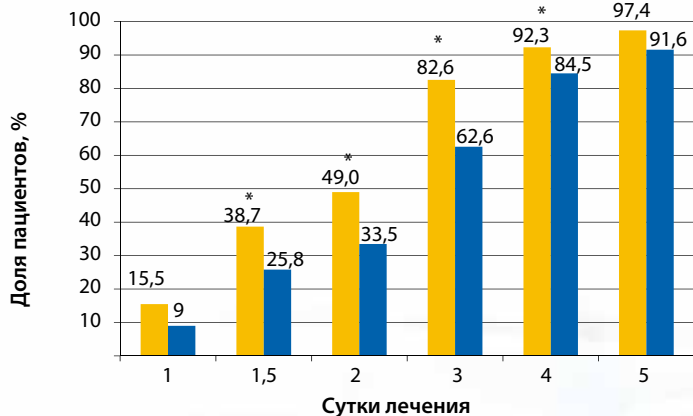


Рисунок 3. Средние максимальные значения температуры тела в группах



Здесь и на рис. 5 и 6: — Ингавирин, — плацебо; * $p < 0,05$

Рисунок 4. Доля пациентов с нормализацией температуры тела в динамике лечения

Таблица 2. Сроки нормализации температуры тела в сравниваемых группах

Группы	Сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, ч. (M±SD)	95% доверительный интервал		P
		нижняя граница	верхняя граница	
1-я (Ингавирин®) n=153	42,00±1,98	38,123	45,877	<0,0001
2-я (плацебо) n=151	54,48±2,44	49,695	59,274	

p – оценка статистической значимости межгрупповых различий сроков нормализации температуры тела проведена с применением логарифмического рангового критерия.

исходило в 1-й группе (Ингавирин®) (p=0,005; p=0,007 соответственно) (табл. 3).

Со 2-х суток лечения в 1-й группе (Ингавирин®) преобладали пациенты с отсутствием симптомов интоксикации, эти различия сохранялись на 3-и и 4-е сутки и были достоверными в сравнении со 2-й группой (плацебо) (p=0,005). В каждой группе было рассчитано среднее число симптомов на пациента. Анализ динамики этого показателя в ходе лечения с помощью t-теста и непараметрического критерия Манна-Уитни в эти же сроки выявил статистически значимое уменьшение числа симптомов на пациента в группе исследуемого препарата (p=0,004; p=0,013; p=0,038; p=0,003; 2–5-е сутки лечения соответственно) (рис. 5).

Анализ динамики проявлений интоксикационного синдрома свидетельствовал о том, что такие симптомы, как слабость, нарушение сна и снижение аппетита в 1-й группе (Ингавирин®) в разные сроки лечения отсутствовали у достоверно большей части пациентов по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Так, на 2-е сутки нарушение сна в группах не было зарегистрировано у 96,1 и 90% пациентов соответственно (p<0,05). На 2-е и 5-е сутки лечения аппетит восстановился у 56,9 и 99,3% пациентов в 1-й группе и у 43,7 и 92,7% во 2-й группе соответственно (p<0,05). Слабость на 2-е, 3-и и 5-е сутки терапии исчезла у 47,1, 66 и 100% пациентов, принимавших Ингавирин®, в то время как в группе сравнения этот показатель составлял 35,1, 53,6 и 94,7% соответственно (p<0,05).

Статистически достоверно лучшие результаты в 1-й группе (Ингавирин®) получены при анализе

Таблица 3. Сроки исчезновения основных синдромов гриппа/ОРВИ в сравниваемых группах

Показатели (M±SD)	1-я группа (Ингавирин®) n=153	2-я группа (плацебо) n=151	p
Сроки исчезновения симптомов интоксикационного синдрома, сутки лечения	3,21±0,099	3,60±0,109	0,005*
Сроки исчезновения симптомов катарального синдрома, сутки лечения	5,15±1,007	5,42±0,663	0,007**

* Статистическая значимость различий рассчитана с помощью логарифмического рангового критерия; ** статистическая значимость различий рассчитана с помощью t-критерия для независимых выборок.

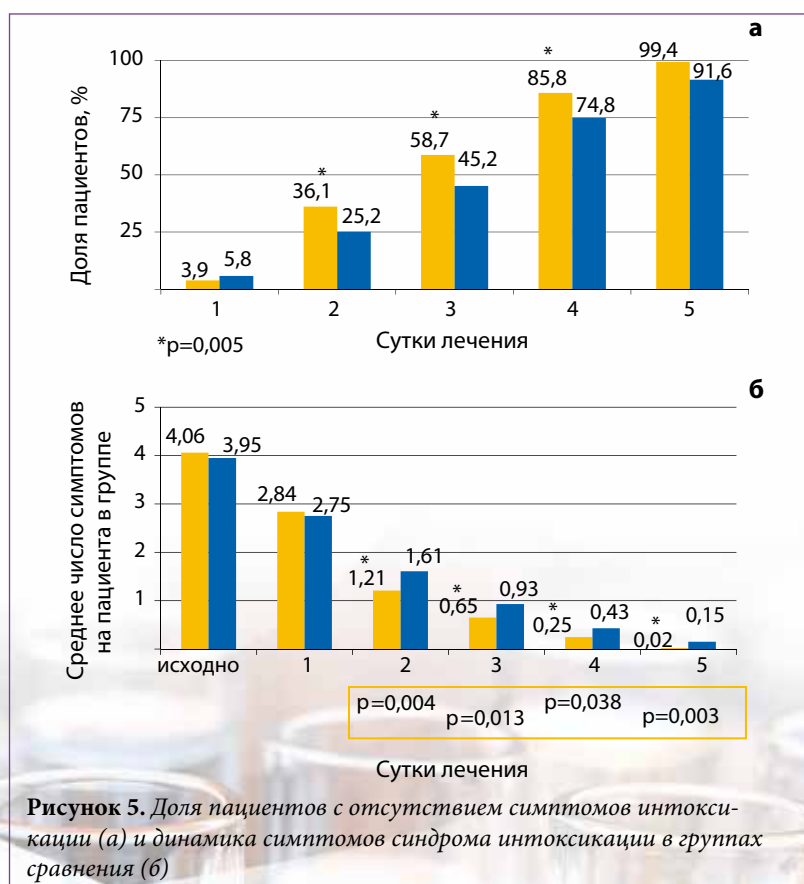


Рисунок 5. Доля пациентов с отсутствием симптомов интоксикации (а) и динамика симптомов синдрома интоксикации в группах сравнения (б)

симптомов ($p=0,001$) и динамики числа симптомов катарального синдрома на 2–4-е сутки лечения ($p=0,015$; $p=0,005$; $p=0,028$ соответственно). Доля пациентов с отсутствием катаральных симптомов в основной группе в эти сроки превышала долю пациентов во 2-й группе (плацебо) в 2,7; 12 и 3,3 раза соответственно (рис. 6).

Симптомы фарингита в 1-й группе (Ингавирин®) на 3-и сутки лечения отсутствовали у 25,5% детей, на 4-е – у 46,4%, на 5-е – у 84,3%. В группе сравнения доля пациентов с отсутствием фарингита была достоверно ниже и составляла 11,9, 31,1 и 76,2% соответственно ($p<0,05$). Доля пациентов с отсутствием ларингита преобладала в группе исследуемого препарата на 2-е и 4-е сутки лечения: 94,8 и 100% соответственно против 88,1 и 96,7% соответственно в группе сравнения ($p<0,05$). Заложенность носа также исчезала достоверно быстрее у большего числа пациентов, принимавших Ингавирин®. Отсутствие симптома в этой группе на 3-и сутки лечения зарегистрировано у 62,7%, на 4-е – у 77,1%, во 2-й группе (плацебо) этот показатель составил 49,7 и 66,9% соответственно ($p<0,05$).

Осложнения гриппа и ОРВИ развились у 9 пациентов (у 8 пациентов во 2-й группе (плацебо) и у одного пациента в 1-й группе (Ингавирин®)). Во 2-й группе (плацебо) были зарегистрированы следующие осложнения: у одного пациента пневмония, у 2 – ангина, еще у 2 – синусит, у 3 – бронхит; в 1-й группе (Ингавирин®) – бронхит у одного пациента.

Проведенный анализ безопасности препарата Ингавирин®, 60 мг в сутки, не выявил влияния исследуемого препарата на показатели периферической крови, биохимического анализа крови и показатели гемодинамики. Не было зарегистрировано ни одного тяжелого НЯ и ни одного СНЯ. У 96 пациентов (53 из 1-й группы (Ингавирин®) и 43 из 2-й группы (плацебо)) проявления заболевания (влажный кашель, головная

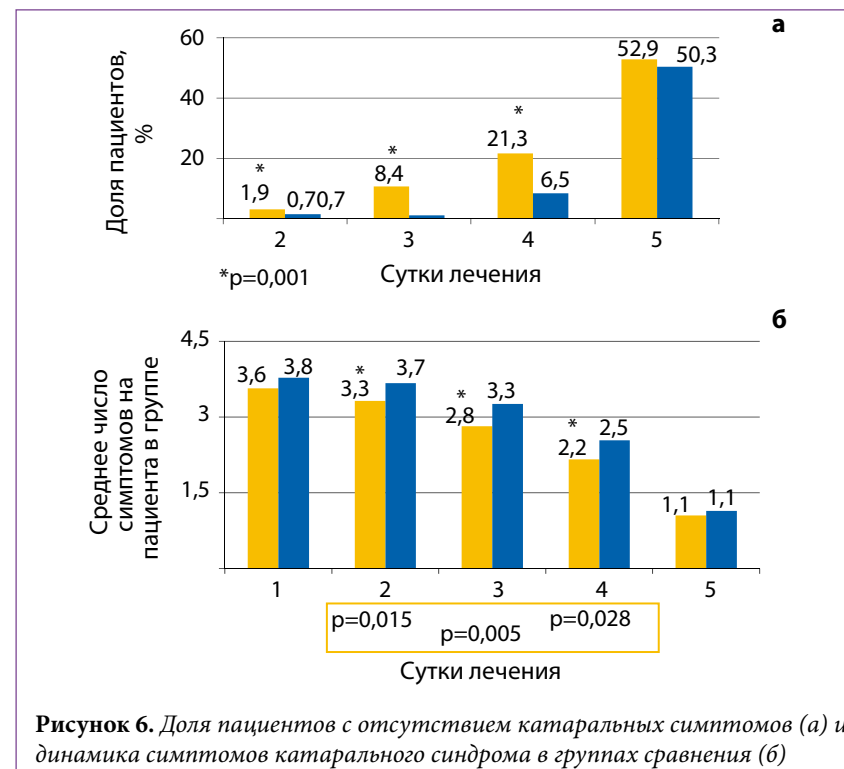


Рисунок 6. Доля пациентов с отсутствием катаральных симптомов (а) и динамика симптомов катарального синдрома в группах сравнения (б)

боль, потливость и др.) зафиксированы как НЯ легкой степени. В соответствии с алгоритмом Наранжо не выявлено определенной или вероятной связи НЯ с исследуемым препаратом.

Обсуждение

Восприимчивость к ОРВИ связана с особенностями системы противовирусной защиты, в частности системы интерферонов (ИФН), во многом определяющей течение и исход вирусных инфекций. Уникальность ИФН заключается в способности этой группы биологически активных белков распознавать и элиминировать чужеродные нуклеиновые кислоты и по механизму распознавания и элиминации они не имеют аналогов в системе общего иммунитета. Особенностью противовирусной защиты в детском возрасте является сниженная способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции «ранних» (I типа α -ИФН) ИФН. «Ранние» ИФН отличаются от таковых у взрослых не только особенностями строения, но и сниженными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами, что определяет предрас-

положенность детского организма к вирусным инфекциям различной этиологии, развитию микстинфекций, длительной персистенции возбудителя в организме ребенка и частым осложнениям [11–15]. В этой связи применение противовирусных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ является обоснованным. Современная стратегия терапии вирусных инфекций основана на знаниях особенностей иммунного ответа в разные периоды заболевания и предполагает комплексный подход с использованием противовирусных, противовоспалительных, противомикробных (в случае развития бактериальных осложнений) препаратов [16, 17].

Ингавирин® – препарат комплексного действия. Он способствует становлению противовирусного статуса клеток, противодействию вирус-индуцированной иммуносупрессии [18]. Одновременно с этим препарат обладает противовоспалительным действием и является цитопротектором, обеспечивая комплексный эффект [5, 19, 20]. Анализ полученных данных показал статистически значимое различие между основной и срав-



Ингавирин®

ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ У ДЕТЕЙ



ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ¹



СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В 8,7 РАЗА^{2*}



ПРИМЕНЯЕТСЯ У ДЕТЕЙ С 7 ЛЕТ¹



**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ:
1 КАПСУЛА В ДЕНЬ, 1 УПАКОВКА, 1 НЕДЕЛЯ¹**



ТОО «ВАЛЕНТА АЗИЯ»
РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, 050009, Г. АЛМАТЫ,
ПР. АБАЯ, Д.151, ОФ.1102

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН® БОМГ:
РК-ЛС-5 N022444 ОТ 31.10.2016

Ингавирин®
WWW.INGAVIRIN.RU

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин®

2. Н.А. Гелпе, Е.Д. Теплякова и соавт. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия. 2016. Том 95 N2, стр. 96-103.

* В сравнение с группой контроля, получавшей симптоматическую терапию без противовирусных препаратов.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

ниваемой группами по времени до нормализации температуры тела ($p < 0,0001$). Среднее время до нормализации этого показателя в 1-й группе (Ингавирин®) составило $42,00 \pm 1,98$ ч. против $54,5 \pm 2,44$ ч. во 2-й группе (плацебо). Число детей с быстрой нормализацией температуры тела было существенно выше в группе, получавшей Ингавирин®, а продолжительность периода лихорадки на 12,5 ч. короче.

Проявления симптомов ОРВИ со 2-го по 5-й дни терапии были статистически значимо меньше в группе исследуемого препарата

($p < 0,05$). Достоверные различия между группами выявлены и по времени до исчезновения синдрома интоксикации ($p = 0,005$) и катаральных симптомов ($p = 0,007$). Симптомы интоксикации в 1-й группе (Ингавирин®) исчезали на 9,6 ч., а катаральные – на 6,5 ч. быстрее, чем в группе сравнения.

Препарат зарекомендовал себя в исследуемой группе детей 7–12 лет как эффективный и безопасный. В ходе исследования осложнения во 2-й группе (плацебо) зафиксированы у 5,2% (8 детей) и у 0,6% (один ребенок) в 1-й группе (Ингавирин®) [21].

Заключение

Противовирусный препарат Ингавирин®, капсулы (в суточной дозе 60 мг), продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 7–12 лет. Прием препарата в первые 36 ч. болезни приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, интоксикации и катаральных симптомов; ускоряет сроки выздоровления; снижает риск развития осложнений в 8,7 раза. Ингавирин® в дозе 60 мг 1 раз в сутки, безопасен – не вызывает побочных реакций и хорошо переносится, что позволяет рекомендовать его для лечения гриппа/ОРВИ у детей с 7 лет. ■

Список литературы

1. WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>. Грипп. Информационный бюллетень №211, 2014 г.
3. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цымбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. Л.В. Осидак, ред. 2-е изд. – СПб.: ИнформМед, 2010.
4. Glezen W.P. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively. *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008; 27 (8): 738–743.
5. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the Control of Influenza (VIII)*. Cape Town, South Africa, 5–10 September 2013. Abstracts. – 2013; 916: 612.
6. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. *Вопросы вирусологии*. – 2012; Приложение 1: 189–198.
7. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Эффективность Ингавирина® в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив*. – 2009; 3: 54–57.
8. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Справочник поликлинического врача*. – 2010; 9: 1–6.
9. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжёлых форм заболевания. *Терапевтический архив*. – 2011; 9: 48–53.

Состояние нервной системы здоровых доношенных новорожденных, рожденных естественным путем и рожденных путем кесарева сечения



А.И. Хамзина, Е.А. Пильгунова

Кыргызско-российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан

Влияние кесарева сечения как на роженицу, так и на ребенка продолжает изучаться и является актуальной проблемой не только в акушерстве, но и в неонатологии, неврологии. Распознавание различных феноменов нервной системы новорожденного ребенка, таких как оптимальные, субоптимальные, патологические, является одной из основных задач неонатальной неврологии. Цель: изучить состояние нервной системы у доношенных здоровых новорожденных, рожденных путем кесарева сечения с использованием эпидуральной анестезии, и детей, рожденных естественным путем с оценкой по шкале Апгар 7/8 и 8/9 баллов. Материалы и методы исследования. На базе городского клинического родильного дома №4 города Бишкек было обследовано 40 здоровых новорожденных, рожденных в сроки 38–41 неделя, оцененных при рождении по шкале Апгар 7/8 и 8/9 баллов. Результаты. При сравнении состояния нервной системы здоровых доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения с использованием эпидуральной анестезии, и детей, рожденных естественным путем с оценкой по шкале Апгар 7/8 и 8/9 баллов, были выявлены статистически значимые различия с преобладанием транзиторной неврологической дисфункции у новорожденных детей, рожденных путем кесарева сечения. Заключение. Кесарево сечение может повлиять на состояние нервной системы доношенного ребенка в первые дни жизни в виде развития транзиторной неврологической дисфункции. Последствия данных изменений до конца не изучены и необходимы дальнейшие исследования. Информирование матерей о рисках и преимуществах родов путем кесарева сечения должно быть приоритетным.

Ключевые слова: кесарево сечение, естественные роды, новорожденные, транзиторная неврологическая дисфункция, нервная система.

А.И. Хамзина, Е.А. Пильгунова

Кыргыз-ресей славян университеті, Бишкек қ., Қырғызстан

Табиғи жолмен және кесар тілігі жолымен мерзіміне жетіп туылған дені сау нәрестелердің жүйке жүйесінің жағдайы

Кіріспе. Кесар тілігінің босанған әйелге және нәрестеге әсері әлі күнге дейін зерттелеп келеді және акушерліктегі, неонатология мен неврологиядағы өзекті мәселе болып табылады. Жаңа туылған баланың жүйке жүйесінің оптималдық, субоптималдық, патологиялық сияқты әр түрлі феномендерін танып білу – неонаталдық неврологияның негізгі міндеттерінің бірі. **Мақсаты:** табиғи жолмен және эпидуралдық анестезия көмегі арқылы кесар тілігі жолымен мерзіміне жетіп туылған, Апгар шкаласы бойынша 7/8 және 8/9 баллмен бағаланған дені сау нәрестелердің жүйке жүйесінің жағдайын зерттеу. **Зерттеу материалдары мен әдістері.** Бишкек қаласының №4 клиникалық перзентханасындағы 38–41 апта мерзімінде Апгар шкаласы бойынша 7/8 және 8/9 баллмен бағаланып туылған дені сау 40 нәресте зерттелді. **Нәтижелері.** Табиғи жолмен және эпидуралдық анестезия көмегі арқылы кесар тілігі жолымен мерзіміне жетіп туылған, Апгар шкаласы бойынша 7/8 және 8/9 баллмен бағаланған дені сау нәрестелердің жүйке жүйесінің жағдайын салыстыру кезінде статистикалық маңызды айырмашылықтар айқындалған, кесар тілігі жолымен туылған нәрестелердегі өткіш неврологиялық дисфункция басым келеді. **Қорытынды.** Кесари тілігі өмірдің алғашқы күндерінде өтпелі неврологиялық дисфункция түрінде мерзіміне жетіп туған баланың жүйке жүйесінің күйіне әсер етуі мүмкін. Бұл өзгерістердің нәтижесі толығымен түсіндірілмеген және әрі қарай зерттеуді қажет етеді. Аналарға кесар тілігі арқылы босанудың қаупі мен артықшылықтары туралы хабарлау маңызды. **Негізгі сөздер:** кесар тілігі, табиғи босану, жаңа туылғандар, өткіш неврологиялық дисфункция, жүйке жүйесі.

A.I. Khamzina, E.A. Pilgunova
Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Features of the nervous system in healthy newborns, which were born naturally and were born by cesarean section

Introduction. The impact of Caesarean section on the mother and child continues to be studied and is an urgent problem in obstetrics, neonatology, and neurology. Recognition of various phenomena of the nervous system of the newborn child, such as optimal, suboptimal, pathological, is one of the main tasks of neonatal neurology. **Objective:** to study the state of the nervous system in full-term healthy newborns born by cesarean section using epidural anesthesia and children with vaginal birth and an Apgar score of 7/8 and 8/9 points. **Materials and methods of research.** 40 healthy newborns were born on the basis of the city clinical maternity hospital №4 of Bishkek city, born in the period of 38–41 weeks, estimated at birth on Apgar scale 7/8 and 8/9 points. **Results.** When comparing the state of the nervous system of healthy full-term infants born by cesarean section using epidural anesthesia and children born naturally with an Apgar score of 7/8 and 8/9, statistically significant differences were found with a predominance of transient neurologic dysfunction in Newborn babies born by cesarean section. **Conclusion.** Caesarean section may affect the state of the nervous system of a full-term baby in the first days of life in the form of development of transient neurological dysfunction. The effects of these changes are not fully understood and further research is needed. Informing mothers about the risks and benefits of childbirth by cesarean section should be prioritized.

Keywords: cesarean section, vaginal birth, newborns, transient neurological dysfunction, nervous system.

Во многих развитых и развивающихся странах мира кесарево сечение (КС) является одной из наиболее часто выполняемых процедур у женщин детородного возраста, а частота использования данного метода родоразрешения продолжает неуклонно расти. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1985 года, оптимальным показателем КС является 10–15%. При анализе частоты КС за 2008 год по 137 странам было выявлено повышение данного показателя более чем 15% (в среднем 27,9%) в 69 странах [1]. Влияние КС на частоту перинатальной смертности остается неясным. Так J. Villar, G. Carroli, N. Zavaleta (2007) утверждают, что риск смерти плода значительно снижается при проведении планового кесарева сечения в сравнении с вагинальными родами (ВР) [2]. По данным G. Jonsdottir, A. Smarason (2009), не было выявлено корреляции между частотой перинатальной смертности у младенцев с массой тела выше 2500 грамм с отсутствием врожденных пороков развития и видами родоразрешения [3]. Достаточно хорошо изучен риск респираторных заболеваний после проведения КС. Так при проведении КС в срочном порядке J.J. Morrison et al. сообщили о наличии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и транзиторного тахипноэ новорожденных (ТТН) в более

чем 33 000 случаях. Хотя частота РДС и ТТН была низкой, у 2,2 из 1000 родившихся естественным путем и 5,7 из 1000 родов путем КС, но частота заболеваемости дыхательных путей оказалась высокой для младенцев, родившихся путем КС (35,3 из 1000) по сравнению с ВР (5,4 из 1000) [4]. В целом, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, РДС, ТТН, стойкой легочной гипертензии, проведения искусственной вентиляции легких, пневмонии в два-три раза превышал у детей, родившихся путем КС в сравнении с ВР [5]. Большое исследование ВОЗ, включающее почти 100 000 родов, подтвердило, что как плановое, так и экстренно проведенное КС связано с удвоением риска осложнений и частым переводом в отделение интенсивной терапии в течение первых 7 или более дней после рождения [2]. Тем не менее, согласно данным Term Breech (2002, 2004), при проведении рандомизированного исследования детей в возрасте 3 месяцев и в 2 года, рожденных путем КС и рожденных естественным путем, не было выявлено достоверных различий во влиянии типа родоразрешения на здоровье обеих групп [6, 7].

Распознавание различных феноменов нервной системы новорожденного ребенка, таких как оптимальные, субоптимальные, патологические, является одной из основных задач неонатальной

неврологии. Для отнесения явления к оптимальному или субоптимальному разрабатывались шкалы оптимальности, субоптимальные показатели оценивались с точки зрения кумулятивного риска, при этом суммарная оценка имела числовое значение. Так принцип оптимальности был положен в основу шкалы H.F.R. Prechtl (1977), проформы Royal Hammersmith Hospital (L.M.S. Dubowitz и соавт., 1999), профиля угнетения – раздражения (А.Б. Пальчик, 1995) [8]. Согласно некоторым исследованиям, было отмечено отсутствие высокой прогностической ценности при использовании неврологического осмотра новорожденного ребенка (H.F.R. Prechtl и соавт., 1993, G. Cioni и соавт., 1997). Однако в исследованиях А.Б. Пальчика при сопоставлении рутинного неврологического осмотра, основанного на дихотомиях – нормальный/ненормальный, нормальный/патологический, с неврологическим осмотром, основанным на дихотомии оптимальный/субоптимальный, прогностическая ценность последнего оказалась вдвое выше [9, 10, 11]. Так, при исследовании здоровых новорожденных было выявлено наличие транзиторной неврологической дисфункции у 44,3%, когда в первые часы жизни отмечалось преходящее косоглазие или эпизодически плавающие движения глазных яблок, нестой-

кий тремор, рассеянные очаговые знаки разной степени выраженности, снижение мышечного тонуса, амплитуды периостальных рефлексов, а также рефлексов Моро, Галанта, шагового и опоры. Данные признаки нарастали на вторые и уменьшались на четвертые сутки жизни. У части детей данная неврологическая симптоматика сохранялась на 3–4-й неделе жизни, но далее исчезала, и при катамнестическом исследовании дети были абсолютно нормальны в 6 и 12 месяцев жизни [12].

Цель исследования: изучить состояние нервной системы у доношенных здоровых новорожденных, рожденных путем кесарева сечения с использованием эпидуральной анестезии и детей, рожденных естественным путем с оценкой по шкале Апгар 7/8 и 8/9 баллов.

Материалы и методы исследования

На базе городского клинического родильного дома №4 города Бишкек было обследовано 40 здоровых новорожденных, рожденных в сроки 38–41 недель, оцененных при рождении по шкале Апгар 7/8 и 8/9 баллов. Все дети были из одноплодной беременности. В первую группу вошло 20 детей, рожденных путем кесарева сечения, из них 7 девочек и 13 мальчиков. Первые роды путем кесарева сечения были проведены у 5 женщин в возрасте от 25 до 30 лет, вторые роды путем КС были проведены у 5 рожениц в возрасте от 30 до 35 лет, третьи роды путем КС были проведены у 8 женщин в возрасте от 35 до 37 лет, четвертое кесарево было проведено у 2 рожениц в возрасте от 33 до 35 лет. Средний возраст женщин первой группы составил 31 год. Во вторую группу вошли 20 детей, рожденных естественным путем, из них девочек было 9, а мальчиков – 11. Все дети второй группы были от первых родов у матерей в возрасте от 19 до 25 лет, средний возраст составил

25 лет. Исследование включало в себя изучение и анализ ante-, intra- и постнатального анамнеза, наличие сопутствующей патологии. Для оценки неврологического статуса была использована скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного по А.Б. Пальчику (2002), в которой используется оценка наиболее распространенных показателей и рефлексов, которые возможно исследовать в условиях родового блока и отделения новорожденных. Для составления данного профиля А.Б. Пальчик использовал принцип оптимальности H.F.R. Prechtl, где все оптимальные показатели неврологического статуса новорожденного расценены как 0, а субоптимальные – как отличные от 0 [10, 13]. В нашем исследовании не использовались показатели физиологической шкалы: ЭЭГ, Н-рефлекс и М-ответ, артериальное давление. Оценка неврологического статуса проводилась в состоянии новорожденного 4 (глаза открыты, постоянные заметные движения, крика нет) или в состоянии 5 (глаза открыты или закрыты, крик или возбужденное состояние) по H.F.R. Prechtl [10].

Результаты исследования

У женщин, родоразрешенных оперативным путем, наблюдались следующие особенности течения беременности: ранний токсикоз наблюдался в 10 (50%) случаях, анемия 1 ст. – у 7 (35%) рожениц, ОРВИ – у 1 (5%), миопия высокой степени – у 2 (10%), вертебробазиллярный синдром у 1 (5%), кольпит – у 1 (5%), гестационные отеки – у 1 (5%), кососмещенный таз – у 1 (5%), преэклампсия тяжелой степени (ПТС) – у 1 (5%). Показаниями для оперативного родоразрешения являлись: второй рубец на матке у 5 женщин (25%), третий рубец на матке у 8 (40%), четвертый у 2 (10%), тазовое предлежание плода наблюдалось у 3 (15%) женщин, поперечное предлежа-

ние у 4 (20%), смешанное ягодичное предлежание у 2 (10%), кососмещенный таз у 1 (5%) женщины, миопия высокой степени у 2 (10%), крупный плод у двух рожениц (10%).

У женщин, рожавших естественным путем, ранний токсикоз отмечался в 15 (75%) случаях, анемия 1-й степени – у 12 (60%) рожениц, ОРВИ – у 2 (10%), кольпит – у 2 (10%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 1 (5%), фетоплацентарная недостаточность I ст. (ФПН) – у 1 (5%), анемия 2-й степени – у 1 (5%), ПТС – у 1 (5%).

У 3 детей обеих групп, рожденных от матерей с I (0) группой крови, имеющих II (А), III (В) группу, была взята кровь из пуповины на риск развития гемолитической болезни новорожденных (ГБН по системе АВ0). У всех троих детей общий билирубин не достигал показателя 40 ммоль/л, что является вариантом нормы и ГБН не развилась.

Показатели оценки новорожденных по Шкале Апгар: при родах путем КС по шкале Апгар 8/9 баллов было оценено у 13 (65%) детей, а при естественных родах у 18 (90%) детей, 7/8 баллов – у 7 (35%) детей, рожденных от КС и 2 (10%) детей соответственно при ЕР.

Неврологический статус детей обеих групп производился с помощью скрининг-схемы оценки состояния нервной системы новорожденного по А.Б. Пальчику. Так двигательная активность оценивалась в трех категориях согласно принципу оптимальности: снижена, нормальная и двигательное беспокойство. Незначительное снижение двигательной активности отмечалось у детей, рожденных путем КС в 3 (15%) случаях при осмотре через 2 часа после рождения, в то время как при ЕР отмечалось как двигательное беспокойство – у 1 (5%), так и снижение активности – у 1 (5%). Движения глаз отмечались в полном объеме у детей обеих групп, ни у одного ребенка не отмечалось

Таблица 1. Показатели крика и реакции на раздражение у детей в обеих группах при осмотре через 2 часа, через 1 и 2 суток после рождения

Показатели неврологического статуса	ВР через 2 часа (в %)	ВР через 1 сут. (в %)	ВР через 2 сут. (в %)	КС через 2 часа (в %)	КС через 1 сут. (в %)	КС через 2 сут. (в %)
Крик						
Крик 1:						
отсутствует	15			10		
ослаблен				10	5	
громкий	85	100	100	80	95	100
Крик 2:						
эмоциональный	100	100	100	95	95	100
монотонный				5	5	
Реакция на раздражение						
отсутствует	10			5		
непостоянное оживление, быстрая истощаемость	5			15		
стабильная реакция оживления	80	95	100	80	100	90
реакция раздражения	5	5				10

Таблица 2. Показатели коленного рефлекса и рефлексов новорожденных при осмотре через 2 часа, через 1 и 2 суток после рождения

Показатели неврологического статуса	ВР через 2 часа (в %)	ВР через 1 сут. (в %)	ВР через 2 сут. (в %)	КС через 2 часа (в %)	КС через 1 сут. (в %)	КС через 2 сут. (в %)
Коленный рефлекс						
норморефлексия				95		
гиперрефлексия	95	100	100		100	100
гипорефлексия	5			5		
Рефлекс Моро						
отсутствует	15			10		
отсутствует 1 фаза или истощаем	20	20	5	30	20	
2 фазы сохранены	65	80	95	60	80	100
Верхний хватательный рефлекс						
снижен или истощаем						
норма	10	85	100	100	100	100
повышен	90	5				
Галанта рефлекс						
отсутствует	40	15	5	65	45	10
снижен или истощаем	35	20	15	20	35	35
норма	25	65	80	15	20	55
Бабинского рефлекс						
отсутствует	5					
снижен или истощаем	5			10		
норма	90	100	100	90	100	100
Рефлекс опоры						
отсутствует	5			20	5	
снижен или истощаем	25	15		20	20	5
норма	70	85	100	60	75	95
Шаговый рефлекс						
отсутствует	50	25	5	75	40	25
снижен или истощаем	35	30	25	15	35	15
норма	15	45	70	10	25	60

нистагма, судороги взора, ограничения или неподвижности взора. Показатели крика оценивались по двум параметрам громкости и эмоциональной окраски, так оптимальным считался крик громкий и эмоциональный и субоптимальным ослабленный, раздраженный, болезненный, монотонный. По характеру крика особых отличий не было обнаружено. При оценке реакции на раздражение в основном отмечалось стабильное оживление, отклонения отмечались одинаково в обеих группах в незначительном проценте случаев. Не было отмечено судорог и тремора, изменения ЧСС, дыхания и изменения зрачков в виде миоза или мидриаза, изменения биципитального и сосательного рефлекса от оптимального значения у детей обеих групп. Изменение мышечного тонуса в виде гипотонии отмечалось в 2 (10%) случаях при КС в первые 2 часа после рождения и в 3 (15%) через 1 сутки в отличие от детей, рожденных естественным путем – в 1 (5%) случае только в первые 2 часа. Двигательная активность была снижена у 1 (5%) в группе ВР и у 3 (15%) в группе КС при осмотре в первые 2 часа после родов, и отмечалось двигательное беспокойство только в 1 случае (5%) в группе ВР во все дни исследования. Крик оценивался по двум параметрам интенсивности и эмоциональной окраски и был чаще нарушен в группе КС, в то время как реакция на раздражение особо не отличалась в обеих группах (табл. 1).

Снижение или отсутствие рефлекса опоры и шагового рефлекса также отмечалось несколько чаще у детей, рожденных путем КС. Так рефлекс опоры полностью восстанавливался у детей, рожденных естественным путем при осмотре на 2 сутки после рождения, в отличие от детей, рожденных путем КС. Верхний хватательный рефлекс наоборот был снижен у 2 (10%) детей, рожденных естественным путем, в то время как у детей, рожденных путем КС, он был оптимальным (табл. 2).

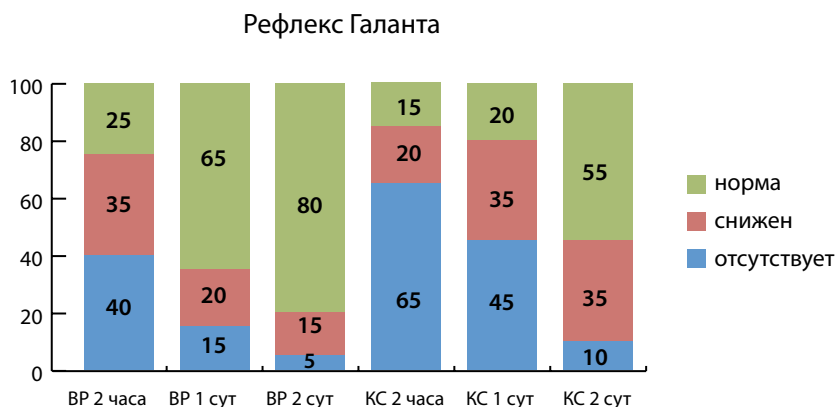


Рисунок 1. Показатели рефлекса Галанта у детей, рожденных естественным путем и при помощи КС с использованием эпидуральной анестезии через 2 часа после рождения, через 1 сутки и 2 суток (в %)

При проведении статистического анализа полученных показателей с помощью SPSS с использованием непараметрических тестов, когда сравнивались 2 независимые выборки, достоверное отличие было выявлено при сравнении показателей рефлекса Галанта у двух групп на 1 сутки после рождения со значимой разницей ухудшения показателей рефлекса Моро у детей, рожденных путем КС ($p < 0,07$) (рис. 1).

Заключение и выводы

В исследуемых группах во время беременности с одинаковой частотой наблюдались такие состояния, как ранний токсикоз, анемия, ОРВИ, кольпит, гестационные отеки. Показаниями для оперативного родоразрешения в 15 (75%) случаях являлись наличие рубца на матке, неправильное предлежание плода – у 9 (45%). По шкале Апгар 7/8 баллов было отмечено у 7 (35%) детей, рожденных путем КС, и у 2 (10%) детей рожденных ЕР. При оценке неврологического статуса с использованием скрининг схемы оценки состояния нервной системы новорожденного по А.Б. Пальчику с проведением статистического анализа полученных показателей с помощью SPSS с использованием непараметрических тестов не было выявлено достоверной разницы кроме рефлекса Галанта, который достоверно отличался между двумя группами на 1 сутки после рождения в виде значительного ухудшения показателей рефлекса Галанта у детей,

рожденных путем КС ($p < 0,07$). Снижение двигательной активности у детей при осмотре через 2 часа после родов, рожденных путем КС наблюдалось в 3 (15%) случаях, при ЕР – в 1 (5%). Гипотония отмечалась в 2 (10%) случаях при КС в первые 2 часа после рождения и в 3 (15%) через 1 сутки, при ЕР – в 1 (5%) случае только в первые 2 часа. Снижение или отсутствие рефлекса опоры и шагового рефлекса также отмечалось несколько чаще у детей, рожденных путем КС. Так, рефлекс опоры полностью восстанавливался у детей, рожденных естественным путем при осмотре на 2 сутки после рождения, в отличие от детей, рожденных путем КС. Верхний хватательный рефлекс наоборот был снижен у 10% детей, рожденных естественным путем, в то время как у детей, рожденных путем КС, он был оптимальным. Данные изменения свидетельствуют о преобладании транзиторной неврологической дисфункции у детей, рожденных путем КС в сравнении с детьми, рожденными естественным путем. Информирование матерей о рисках и преимуществах родов путем кесарева сечения должно быть приоритетным. Хотя нет точных данных о преобладании у детей рожденных КС наличия проблем в обучении в школе, что побуждает необходимость в дальнейших исследованиях [15]. ■

Список литературы находится в редакции

Клиническое наблюдение наследственного панкреатита у ребенка в результате мутации в гене PRSS1



Е.А. Гордеева, М.Г. Ипатова, А.Ю. Разумовский, Д.В. Залихин, Е.И. Комина, А.Д. Мацвай, К.Ф. Хафизов, М.М. Литвинова
 Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова, г. Москва
 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва
 Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва
 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва
 Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, г. Москва

В развитии хронического панкреатита задействовано множество этиологических факторов. В отличие от взрослой популяции, в которой развитие данного заболевания чаще связывают с алкоголем и курением, в педиатрии особое внимание уделяют генетическим причинам. Мутации в генах CFTR, STRC, SPINK1, CPA1 и PRSS1 значительно увеличивают риск развития хронического панкреатита. В статье рассмотрен случай непрерывно-рецидивирующего хронического панкреатита у мальчика девяти лет с мутацией в гене PRSS1, выявленной при проведении молекулярно-генетического исследования.

Введение

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое заболевание поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, протекающее с повторными эпизодами паренхиматозного воспаления, приводящими к необратимым морфологическим изменениям паренхимы и ее замещению фиброзной тканью. Фибротическая реорганизация ткани поджелудочной железы способствует прогрессирующему снижению ее экзокринной и эндокринной функции и может сопровождаться формированием кист, псевдокист, стриктур, конкрементов, обструкцией протоковой системы, сосудистыми осложнениями, болевым синдромом, мальнутрицией. Как следствие – снижение качества и продолжительности жизни [1].

К основным этиологическим причинам формирования ХП у взрослых относят употребление алкоголя и желчнокаменную болезнь (ЖКБ) [1–4]. При алкогольном панкреатите повреждение ПЖ обусловлено гиперсекрецией бел-

ка ацинарными клетками. В протоковой системе белковый секрет, не сбалансированный гиперпродукцией воды и бикарбонатов, накапливается в мелких протоках в виде белковых преципитатов. Впоследствии формируются конкременты ПЖ с отложениями солей кальция. Подобные изменения приводят к развитию интра- и перидуктального склероза, локальных стенозов и обтурации протоков ПЖ с одновременной дилатацией протоковой системы. Еще один фактор, участвующий в патогенезе алкогольного панкреатита, – изменение тонуса сфинктера Одди. Спазм сфинктера Одди вызывает внутрипротоковую гипертензию, а релаксация способствует рефлюксу дуоденального содержимого и внутрипротоковой активации панкреатических ферментов [2].

Курение – независимый фактор прогрессирования ХП [4–6]. Хронический панкреатит у курящих наблюдается в два раза чаще, чем у некурящих. Риск развития заболевания зависит от количества вы-

куриваемых сигарет [4, 7, 8]. Курение истощает запасы витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что приводит к повреждению ткани железы свободными радикалами [9].

Нередко ХП становится результатом дуоденопанкреатического рефлюкса, возникающего на фоне дисфункции сфинктера Одди и ЖКБ, особенно при наличии дуоденальной гипертензии. Гипертензия в протоке ПЖ, связанная с обструкцией протока или ампулы дуоденального сосочка, впоследствии приводит к разрыву мелких панкреатических протоков, выделению секрета в паренхиму железы и активации пищеварительных ферментов. Обычно рецидивы билиарного панкреатита возникают при миграции конкрементов размером до 4 мм. Наличие в желчном пузыре конкрементов менее 5 мм в диаметре увеличивает риск развития панкреатита в четыре раза [10].

Высокий риск панкреатита наблюдается при повышении уровня

триглицеридов более 500 мг/дл. Механизм развития ХП обусловлен токсическим воздействием на ткань ПЖ высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны сывороточными альбуминами в плазме крови [2].

Хронический панкреатит у 12% пациентов с первичным гиперпаратиреозом обусловлен травматическим повреждением железы из-за гиперкальциемии [11, 12].

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов служит независимым фактором риска развития панкреатита. В свою очередь сахарный диабет 3-го типа (панкреатогенный) может быть следствием ХП. Связь между ХП и сахарным диабетом 3-го типа обусловлена деструкцией островков Лангерганса на фоне прогрессирующих воспалительных изменений в ткани ПЖ. Такие изменения влекут за собой снижение продукции инсулина, соматостатина, глюкагона, а, следовательно, развитие диабета [13].

Причинами развития ХП могут быть вирусная инфекция (гепатит В, вирусы гриппа, Коксаки и др.), длительный прием лекарственных средств (глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитостатиков, эстрогенов), нарушение кровообращения и травмы ПЖ.

Аутоиммунная этиология панкреатита – редкая форма хронических заболеваний ПЖ. Это системное воспалительное заболевание, при котором ПЖ является одним

из органов-мишеней. Впервые аутоиммунный панкреатит был описан в 1961 г. [14].

В крупном исследовании К. Yoshida и соавт. [15] с участием 731 пациента у мужчин аутоиммунный панкреатит встречался чаще, чем у женщин (2:1). У пациентов с подозрением на карциному ПЖ, получивших оперативное лечение, в 50% случаев гистологически подтвердился диагноз аутоиммунного панкреатита [16]. При обследовании пациентов выявлен повышенный уровень иммуноглобулина (Ig) G (за счет фракции IgG4), у незначительного количества пациентов обнаружены антитела к лактоферрину и карбоангидразе. Такие антитела при аутоиммунном панкреатите выявляются редко, поэтому они не относятся к актуальным диагностическим критериям. В свою очередь повышение уровня IgG4-антител отмечалось примерно у 50% пациентов с подозрением на панкреатит аутоиммунной этиологии. При гистологическом исследовании аутоиммунный панкреатит характеризуется плотной перидуктальной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с явлениями облитерирующего флебита и перидуктальным фиброзом (1-й тип аутоиммунного панкреатита) или гранулоцитарным повреждением эпителия (GELs) в ПЖ и схожим повреждением других органов (2-й тип аутоиммунного панкреатита) [17]. Аутоиммунный панкреатит 2-го типа манифестирует преимущественно у женщин, ассоциирован

с воспалительными заболеваниями кишечника и редко имеет рецидивирующее течение. Для этого типа аутоиммунного панкреатита не характерно повышение IgG4-антител в сыворотке крови [17].

Диагностика аутоиммунного панкреатита основана на критериях HiSORT. Речь идет о гистологических, серологических критериях, аутоиммунном поражении других органов и систем и ответе на стероидную терапию [18, 19].

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению генетических факторов – триггеров хронического воспаления ПЖ. К основным генам, мутации в которых приводят к формированию ХП, можно отнести CFTR, PRSS1, SPINK1, CTSC и CPA1 [20–25]. Общая характеристика протестированных генов представлена в таблице [26]. Мутации в указанных генах существенно увеличивают риск развития ХП.

Ген PRSS1 обеспечивает синтез трипсиногена 1, на долю которого в составе общего трипсиногена ПЖ приходится 2/3. Мутации в гене PRSS1 приводят к развитию ХП с аутосомно-доминантным типом наследования [27, 28]. Ген PRSS1 обладает неполной пенетрантностью – около 80%. Это означает, что примерно у 20% людей, несущих патогенную мутацию PRSS1, заболевание клинически не проявляется, вероятно из-за наличия дополнительных генетических факторов, в том числе имеющих протективное значение, в других генах, влияющих на работу ПЖ.

Таблица. Общая характеристика основных генов, вовлеченных в молекулярный патогенез хронического панкреатита

Ген	Белок – продукт гена	Количество экзонов	Заболевание	Тип наследования
CFTR	Муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости	27	Муковисцидоз	Аутосомно-рецессивный
CTSC	Химотрипсин С	8	Наследственный панкреатит	Аутосомно-доминантный
SPINK1	Панкреатический секторный ингибитор трипсина 1	4		
CPA1	Карбоксипептидаза А1	10		
PRSS1	Трипсиноген 1	5		

К наиболее частым и повторяющимся мутациям гена PRSS1 относятся Arg122His (с.365G>A), Arg122Cys (с.364C>T), Asn29Ile (с.86A>T), Asn29Thr (с.86A>C), Arg116Cys (с.346C>T), Ala16Val (с.47C>T) и Glu79Lys (с.235G>A). Трипсиноген является ключевой молекулой в патогенезе панкреатита. До 66% пациентов с наследственным панкреатитом имеют мутацию в гене PRSS1. Распространенность наследственного панкреатита составляет в среднем 0,3:100 000 [27–29].

Следует отметить, что для развития панкреатита недостаточно генетической предрасположенности. Необходим инициирующий внешний фактор (злоупотребление алкоголем, наличие билиарной патологии и др.), способствующий манифестации заболевания.

Ген SPINK1 кодирует ингибитор трипсина. Физиологическая роль данного белка сводится к предотвращению катализируемого трипсином процесса активации зимогенов в ПЖ. Мутации в гене SPINK1 у пациентов с идиопатическим и наследственным панкреатитом приводят к увеличению активности трипсина в ПЖ. Так запускается патологический воспалительный процесс в паренхиме органа. Для SPINK1-ассоциированного панкреатита характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

К частым мутациям гена SPINK1 относят Asn34Ser (до 13% больных), Leu14Arg и с.194+2T>C. Первая из представленных мутаций (Asn34Ser) достаточно распространена в мире, особенно в южноазиатских популяциях, где ее частота достигает 2%. В целом мутации в гене SPINK1 встречаются у 30% пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом и только у 1–2% общей популяции [30, 31].

У 25–30% пациентов с идиопатическим ХП выявляется гетерозиготное носительство мутации в гене CFTR. Ген CFTR кодирует муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости и

обеспечивает работу хлорного канала слизиобразующих желез, посредством которого происходит транспорт ионов натрия и хлора через клеточную мембрану. В классическом варианте (при наличии мутаций CFTR в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме) патогенные изменения данного гена приводят к развитию наследственного аутосомно-рецессивного заболевания муковисцидоза. Однако гетерозиготное носительство мутаций CFTR считается генетическим фактором риска развития гипферментного панкреатита [23].

Другим генетическим фактором развития ХП служат изменения гена CTSC. Первые данные о мутациях в CTSC появились в 2008 г. [32]. Сегодня известно, что ген CTSC кодирует химотрипсин С, физиологическая роль которого заключается в интрапанкреатической деградации трипсина и трипсиногена. Мутации в гене CTSC нарушают блокировку чрезмерной интрапанкреатической активации трипсина с помощью химотрипсина С. Мутации в гене CTSC выявляются у 3,3% пациентов с идиопатическим панкреатитом [32, 33].

В 2013 г. была установлена еще одна генетическая причина панкреатита – патогенные варианты гена CPA1. Ген кодирует выработку фермента карбоксипептидазы А1. Показано, что функционально значимые варианты гена CPA1 в гетерозиготной форме существенно увеличивают риск развития ХП. Относительный риск его развития в группе пациентов с манифестацией до десяти лет особенно высок – 84. Считается, что мутации в гене CPA1 ведут к нарушению функции эндоплазматического ретикулаума в клетках ПЖ и запрограммированной гибели ацинарных клеток [34].

Клинический случай

Пациент 9 лет с непрерывно-рецидивирующим ХП, у которого при проведении молекулярно-ге-

нетического исследования выявлена мутация в гене PRSS1.

Анамнез жизни. Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, вторых естественных срочных родов. Масса при рождении – 5300 г, длина – 51 см. Грудное вскармливание до шести месяцев, затем – искусственное. Раннее развитие без особенностей, у специалистов на диспансерном учете не состоял.

Анамнез заболевания. Впервые заболел в возрасте 5 лет: жалобы на рвоту, диарею до шести раз в сутки, повышение температуры до субфебрильных цифр. Из эпидемиологического анамнеза известно, что ребенок выезжал в Южный федеральный округ, употреблял в пищу сырое фермерское молоко. При обследовании инфекционистом исключены вирусные гепатиты А, В, С, бактериальные кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, эшерихиоз). На фоне симптоматического лечения (антациды, ферменты) отмечалась положительная динамика, однако через месяц вновь возник эпизод повышения температуры, сопровождавшийся рвотой, болями в животе, диарейным синдромом. Ребенок обследован по месту жительства.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости: гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, свободная жидкость в брюшной полости с взвесью. В лабораторных исследованиях – изолированное повышение уровня панкреатической амилазы до трех-четырёх норм, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – в пределах референсных значений. Общий анализ крови – без патологических изменений. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) исключены описторхоз, токсокароз, трихинеллез, лямблиоз, амебиаз. В связи с лимфоаденопатией для проведения дифференциальной

диагностики между инфекционным и лимфопролиферативным процессом ребенка направили в Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского. При поступлении обращало на себя внимание вздутие живота, гепатомегалия +2 см по среднечлочичной линии, спленомегалия +3,0 см из-под края реберной дуги. Данные лабораторных исследований показали анемию легкой степени (106 г/л), тромбоцитоз (512 тыс.), гипопроотеинемия (общий белок 60 г/л), гипоальбуминемия (40 г/л при норме 45–55 г/л), умеренную гипогаммаглобулинемию IgG – 6,2 г/л (норма 7–12 г/л), при нормальных значениях общих IgM, IgA. Биохимические показатели крови: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП в пределах референсных значений, за исключением панкреатической амилазы, уровень которой в 1,5–2 раза превышал нормальные значения. В копрологии выявлено большое количество нейтрального жира. Впервые отмечались изменения в коагулограмме крови в виде гипофибриногенемии 0,79–1,67 г/л (норма 2–4 г/л), умеренного повышения уровня антитромбина III 139% (норма 83–128%), тромбинового времени 30 с. (15–25 с.). Подозрения гематолога на наследственную форму гипофибриногенемии впоследствии не подтвердились.

С помощью визуализирующих методов диагностики (мульти-спиральная компьютерная томография) выявлены гепатоспленомегалия, большой лимфоузел в воротах селезенки, лимфоаденопатия в области селезенки, множественные лимфоузлы в брыжейке тонкой кишки. Структура ПЖ не изменена. Умеренный асцит. Лимфоаденопатии в грудной полости не выявлено, в обеих аксиллярных областях множественные лимфоузлы до 10 мм в диаметре. Результаты рекомендованного инфекционистом обследования на туляремию, кампилобактериоз отрицательные.

Консультация онколога: данных о лимфопролиферативном процессе нет. Ребенок получал месалазин, нифуроксазид, омепразол, ферментную терапию с умеренным положительным эффектом. Мальчик выписан с диагнозом хронического панкреатита, полиаденопатии.

После выписки из стационара в течение месяца у ребенка сохранялись боли в животе. Через два месяца ребенок повторно поступил в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты компьютерной томографии брюшной полости: ПЖ увеличена – 22×13×12 мм, неровные нечеткие контуры, накопление контрастного препарата снижено преимущественно в головке и теле ПЖ, парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована, лимфоузлы увеличены. Вирсунгов проток – 1,5–2,0 мм, стенка двенадцатиперстной кишки и прилежащих отделов тощей кишки утолщена. Лимфоаденопатия по ходу брыжейки тонкой кишки, спленомегалия. Данных об уровне амилазы и липазы крови не представлено. Мальчик обследован на оппортунистические инфекции методом ИФА: герпес 1-го, 2-го, 6-го типов, цитомегаловирус – результат отрицательный, повышены антитела класса IgG к вирусу Эпштейна-Барр до 264 Ед/л (норма до 16 Ед/л). У инфекциониста ребенок не наблюдался, лечения не получал.

В течение двух лет периодически беспокоили умеренные боли в животе, которые купировались спазмолитическими препаратами, курсами получал антациды и панкреатин в минимикросферах.

В сентябре 2016 г. (в возрасте 7 лет) в связи с жалобами на периодические боли в животе и неоформленный стул впервые исследована панкреатическая эластаза кала. Ее уровень составил 168 мкг/г (норма выше 200 мкг/г).

Впоследствии ребенок с жалобами на рвоту и рецидивирующие боли в животе неоднократно

госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. При клиническом осмотре признаки трофологической недостаточности и гепатоспленомегалия не выявлены. Результаты лабораторного обследования: уровни общего белка, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка, амилазы, диастазы мочи в пределах референсных значений. Коагулограмма без патологических изменений. Фиброзофагогастродуоденоскопия показала эрозии желудка, в связи с чем применена трехкомпонентная схема антихеликобактерной терапии.

В возрасте 8 лет с жалобами на приступообразные боли в животе, явлениями асцита ребенок поступил в отделение торакальной хирургии Детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова. При обследовании отмечалось повышение уровня панкреатической амилазы до восьми норм. Результаты исследования крови на наличие вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, герпес 6-го типа) методом полимеразной цепной реакции отрицательные, на наличие инфекции (токсоплазмоз, эхинококкоз, аскаридоз, лямблии) методом ИФА – также отрицательные. При дополнительном обследовании на панель глистной инвазии и патогенную кишечную группу в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского патологии не выявлено. Гормоны тиреоидного спектра – Т3, Т4, ТТГ – в пределах референсных значений. Показатели гуморального иммунитета (IgG, IgM, IgA) в пределах нормы. Для исключения IgG4-ассоциированного панкреатита исследован уровень IgG4. Результат в пределах референсных значений. Исследование онкомаркера рака поджелудочной железы СА19-9 – результат

отрицательный. Магнитно-резонансная томография выявила признаки хронического панкреатита: неоднородная гиперэхогенная структура ПЖ, с участками отека, множественными мелкими уплотнениями, умеренная спленомегалия, асцит.

После стабилизации состояния, разрешения асцита, расширения энтеральной нагрузки, снижения уровня амилазы с восьми до двух норм ребенок выписан домой. Однако спустя три дня вновь госпитализирован в хирургическое отделение с болевым абдоминальным синдромом. В биохимическом анализе крови – увеличение уровня амилазы до четырех норм. УЗИ органов брюшной полости вновь показало значительное количество свободной жидкости в брюшной полости, изменения структуры ПЖ: увеличение размеров ПЖ 25×10×26 мм, структура неоднородная, гиперэхогенная с участками отека, умеренное расширение вирсунгова протока до 3,4 мм, спленомегалия 106×46 мм.

На консилиуме врачей под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора А.Ю. Разумовского принято решение о проведении оперативного лечения ребенку с рецидивирующим течением тяжелого ХП, резистентного к стандартной терапии.

В июне 2017 г. в возрасте 8 лет мальчику провели лапаротомию с наложением панкреатоеюноанастомоза по Ру. Интраоперационно выявлены геморрагический выпот в брюшной полости (300 мл), расширение общего панкреатического протока (до 3 мм). При гистологическом исследовании ткани ПЖ установлен диагноз: хронический панкреатит, массивный фиброз ПЖ, липоматоз, гиперплазия островков Лангерганса. В послеоперационном периоде ребенок получал ингибиторы протеазы, синтетический аналог соматостатина в течение десяти дней, с десятых послеоперационных суток – энтераль-

ное кормление смесью на основе гидролизованного белка молочной сыворотки с постепенным увеличением объема питания и расширением продуктов, согласно диете №5 по Певзнеру. При неоднократном послеоперационном контроле уровня амилазы данный показатель не превышал референсных значений, в том числе после отмены ингибиторов протеазы и синтетического аналога соматостатина, а также на фоне расширения диеты. В удовлетворительном состоянии на 23-и послеоперационные сутки с уровнем амилазы 49 Ед/л (норма 2280 Ед/л) и липазы 68 Ед/мл (норма 4–130 Ед/мл) ребенок выписан домой.

В течение года после выписки у ребенка дважды отмечались выраженные боли в животе на фоне нарушения диеты. Лечение проходил в амбулаторных условиях.

При УЗИ в августе 2018 г. (в возрасте 9 лет) клинических признаков трофологической недостаточности не выявлено: поджелудочная железа с четкими, неровными контурами, не увеличена в размерах – 16,7×7,4×15,6 мм, паренхима повышенной эхогенности, неоднородная, без гипоэхогенных участков. Вирсунгов проток в области хвоста не расширен. Копрология: нейтральный жир, жирные кислоты, мыла в умеренном количестве. Панкреатическая эластаза кала 171 мкг/г (норма выше 200 мкг/г). Мать ребенка самостоятельно уменьшила дозу панкреатина. Препарат ребенок получал нерегулярно.

В октябре 2018 г. на фоне интеркуррентного заболевания у мальчика вновь отмечалось обострение панкреатита, потребовавшее госпитализации, интенсивной терапии в течение недели. С учетом рецидивирующего характера панкреатита ребенку рекомендовано генетическое исследование для исключения наследственных форм панкреатита.

Проведено молекулярно-генетическое исследование на нали-

чие мутаций в генах CFTR, CTSC, SPINK1, CPA1 и PRSS1. Метод исследования – массовое параллельное секвенирование (Next Generation Sequencing, NGS) всей колирующей последовательности генов. Для проведения анализа создана праймерная таргетная панель из 65 пар праймеров. Используемая платформа – Ion S5 (Thermo Fisher Scientific). Суммарная область покрытия составила около 13 000 нуклеотидов. Молекулярно-генетическая часть работы проведена на базе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

В ходе исследования у пациента выявлена патогенная мутация с.86A>T (p.Asn29Ile) в гене PRSS1 в гетерозиготной форме.

К настоящему моменту в гене PRSS1 описано свыше 25 различных мутаций. Большинство из них в гетерозиготной форме вызывает развитие аутосомно-доминантной формы панкреатита [26].

Семейный анамнез в таких случаях обычно отягощен панкреатитом. По законам Менделя, теоретическая вероятность передачи заболевания из поколения в поколение 50%. Однако ген PRSS1 обладает неполной пенетрантностью. Показано, что патогенные мутации в гене трипсина приводят к проявлению заболевания в 80% случаев. В 20% симптомы отсутствуют (пока по неизвестным причинам) [35–37].

К сожалению, в силу семейных обстоятельств получить достаточную информацию о состоянии здоровья родственников пробанда по отцовской линии не удалось. По материнской линии выявлен единичный случай ХП у матери пациента, у которой ранее, в возрасте 23 лет, диагностирована ЖКБ, проведено оперативное вмешательство в виде холецистэктомии. В настоящее время (возраст 41 год) при УЗИ органов брюшной полости обнаружены диффузные изменения ПЖ (атак острого панкреатита не наблюдалось).

Обсуждение

Обнаруженная у пациента мутация с.86A>T (p.Asn29Ile) является одной из частых мутаций гена PRSS1 [38]. Эта мутация, по данным различных авторов, обнаруживается у 5–21% больных с наследственной формой ХП [36, 39, 40]. В целом патогенное действие мутаций гена PRSS1 обусловлено двумя основными механизмами – преждевременной внутритрипанкреатической активацией трипсина или его устойчивостью к деградации. Показано, что *in vitro* патогенный вариант p.Asn29Ile, выявленный у пациента, сопровождается значительным увеличением аутоактивации катионного трипсиногена [41]. В свою очередь преждевременная активация панкреатических ферментов, еще до выхода сока из протока ПЖ, вызывает воспалительную реакцию и провоцирует процесс аутолиза в отношении собственных ацинарных клеток органа. Впоследствии атаки панкреатита повторяются, и воспалительный процесс приобретает хронический характер.

Сегодня известно, что патогенные мутации гена PRSS1 сопровождаются значительным увеличением риска развития рака ПЖ. В частности, риск раз-

вития рака ПЖ у пациентов с наследственным панкреатитом возрастает в 50–70 раз. Риск развития рака ПЖ повышается, начиная с 40 лет и достигает 40–70% в возрасте 70 лет (особенно если наследственный панкреатит прослеживается по мужской линии) [20, 42].

С учетом изложенного всем пациентам помимо разнообразных профилактических мер в отношении предупреждения повторных атак панкреатита (избегание стрессовых воздействий, ограничение пищи с высоким содержанием жиров, исключение курения и алкоголя) должен быть рекомендован комплекс мер, направленных на максимально раннее выявление опухоли (мониторинг уровня онкомаркера СА19-9 в крови, регулярное проведение УЗИ поджелудочной железы, магнитно-резонансной томографии и др.).

Заключение

При непрерывно-рецидивирующем течении идиопатического панкреатита после исключения алкогольного, билиарнозависимого, дисметаболического, инфекционного, лекарственного и аутоиммунного генеза заболевания необходимо

проведение генетических тестов для выявления наследственных форм панкреатита.

В представленном клиническом наблюдении наследственный панкреатит манифестировал у мальчика в возрасте 5 лет и носил непрерывно-рецидивирующий характер. Результаты проведенного молекулярно-генетического анализа подтвердили наследственный характер ХП (PRSS1-ассоциированный панкреатит). Рекомендовано генетическое тестирование родственников первой и второй степени родства с целью своевременного выявления лиц, предрасположенных к развитию панкреатита.

Все пациенты с генетически подтвержденным наследственным панкреатитом нуждаются в динамическом наблюдении гастроэнтеролога для профилактики и лечения обострений, коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, дефицита макро- и микронутриентов, мониторинга раннего выявления онкологического процесса в ПЖ.

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить. ■

Клинический опыт применения препарата Банеоцин® в терапии инфекционных поражений кожи



А.Н. Зорин¹, Т.Н. Гузей²

¹ Краевой кожно-венерологический диспансер, г. Красноярск

² Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск

Проблема лечения гнойничковых заболеваний кожи, некоторых дерматозов, осложненных вторичной пиодермией (экзема, атопический дерматит и др.) и различных форм акне остается актуальной во всем мире [1, 2]. С одной стороны это обусловлено значительной их распространенностью, с другой – возросшей устойчивостью микроорганизмов, основных клинических возбудителей инфекций кожи, в первую очередь золотистого стафилококка, к ранее применяемым лекарственным препаратам. Так, по данным последних лет, штаммы стафилококка, выделяемые из пиогенных высыпаний, демонстрировали устойчивость ко многим антибиотикам, причем не только к тем, которые применялись в практике долгие годы (пенициллин, тетрациклин, гентамицин и пр.), но и современным, таким как мупирицин [3]. Поэтому с целью достижения эффективности антимикробной терапии целесообразно использовать комбинации антибиотиков, спектр действия которых направлен в первую очередь на пиогенный стафилококк и на другие грамположительные и грамотрицательные бактерии, вызывающие инфекции кожи [1, 4]. В связи с этим препарат Банеоцин представлял интерес как с точки зрения комбинации двух антибиотиков (неомицин и бацитрацин), так и наличия двух лекарственных форм (порошок, мазь), что позволяло проводить сочетанную терапию, нанося на очаг поражения последовательно порошок или мазь.

A.N. Zorin¹, T.N. Guzei²

¹ Border Skin-Venereologic Dispensary, Krasnoyarsk

² Krasnoyarsk state medical academy, Krasnoyarsk

Clinical experience of use of preparation Baneocin® in treatment of infectious skin diseases

Материалы и методы

Целью настоящей работы была оценка эффективности и безопасности препарата Банеоцин, назначаемого больным в качестве монотерапии или в комплексном лечении инфекционных поражений кожи. Выбор данного препарата был обусловлен в первую очередь тем, что он представляет комбинацию двух бактерицидных антибиотиков (неомицин и бацитрацин), которые действуют как отдельно, так и синергично на основного возбудителя гнойничковых заболеваний кожи – стафилококк. Кроме того, препарат за счет комбинации антибиотиков активен в отношении других микроорганизмов как аэробов, так и анаэробов.

Данное исследование проводилось с 2000 по 2004 годы, в него было включено 682 пациента в возрасте от 18 до 56 лет. В этой группе были больные как с первичными пиодермитами (импетиго – 192 больных),

так и с вторичными пиогенными осложнениями (экзема – 164 больных, атопический дерматит – 46, угревая болезнь легкой и средней степени тяжести – 48, фолликулит – 126, чесотка – 106). Длительность заболевания от 1–2 недель до 20 лет. В клинической картине преобладали симптомы эритемы, мокнутия, расчесы, трещины, зуд, корки. Оценка результатов лечения проводилась по динамике признаков воспаления и разрешения клинических проявлений.

Банеоцин порошок применялся на очаги поражения для образования бактерицидных корочек от 2 до 4 раз в сутки, мазь – с целью разрешения элементов и регресса признаков воспаления кожи 2–3 раза в сутки, если было необходимо, то под повязку.

Продолжительность лечения Банеоцином: порошок 3–5 дней, мазь 7–10 дней. В зависимости от клинического характера заболевания больным с первичными пиодермитами

Банеоцин назначали в виде монотерапии, при других заболеваниях, осложненных вторичной пиодермией, препарат назначался на фоне базового стандарта лечения заболевания. При наличии различной выраженности мокнутия в начале назначался Банеоцин в виде порошка с дальнейшим переходом на мазевую форму. Результаты лечения оценивались по степени разрешения клинических признаков заболеваний (таблица).

Результаты

Данное исследование показало, что полная излеченность наступила у всех больных с первичными пиодермитами. В группе, где пиодермиты были вторичным пиогенным осложнением, полная излеченность наблюдалась у больных с фолликулитами и чесоткой. У больных с угревой болезнью легкой и средней степени тяжести в 48% случаев произошло полное исчезновение клинических

признаков, а в 52% – значительное улучшение в течении заболевания. У больных с экземой и атопическим дерматитом значительное улучшение достигнуто в 85% и 14% случаев соответственно.

Наблюдения показали, что положительная динамика разрешения кожного процесса наблюдалась уже через 1–2 суток после начала лечения. В среднем регресс проявлений пиодермии происходил в течение 3–5 дней у 93% больных.

Все больные, находившиеся под наблюдением, отметили хорошую переносимость препарата Банеоцин. Каких-либо осложнений при использовании Банеоцина не отмечалось.

Обсуждение

Антимикробная терапия по-прежнему остается приоритетной в лечении больных с бактериальными инфекциями кожи. Ее роль первостепенна в случаях лечения первичных пиодермий (монотерапия) и значима в случаях, когда инфекции кожи развиваются на фоне нарушения барьерной функции эпидермиса (вторичные инфекции). В данном случае речь идет о предшествующем дерматозе. Если в подавляющем числе случаев возбудителями первичных пиодермий являются *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*, то вторичные инфекции кожи могут иметь как стафилококковую, так и полимикробную этиологию.

Высокие показатели излеченности больных, особенно в случаях первичной пиодермии и осложненной вторичной инфекцией чесотки, свидетельствуют о правильности нашего выбора препарата для лечения. Банеоцин, представляющий комбинацию двух антибиотиков, имеет более широкий, по сравнению с большинством антибактериальных

Таблица. Динамика разрешения признаков воспаления и клинических проявлений при лечении инфекционных поражений кожи препаратом Банеоцин

Диагноз	Полное исчезновение клинических признаков	Значительное улучшение	Частичное улучшение
Импетиго (n=192)	192 (100%)	–	–
Экзема (n=164)	–	141 (86%)	23 (14%)
Атопический дерматит (n=46)	–	35 (76%)	11 (24%)
Угревая болезнь (n=48)	23 (48%)	25 (52%)	–
Фолликулит (n=126)	126 (100%)	–	–
Чесотка (n=106)	106 (100%)	–	–

препаратов с одним активным ингредиентом, спектр антимикробной активности. Неомидин (аминогликозид) и Бацитрацин (полипептид) являются антибиотиками с бактерицидным действием, что позволяет осуществлять полную эрадикацию возбудителей. Синергизм действия антибиотиков в отношении основного клинического возбудителя, стафилококка, не только не оставляет ему шансов на выживание, но и обеспечивает 100% результат лечения и быстрый регресс основных симптомов заболеваний. В случаях лечения угревой болезни Банеоцин применялся на фоне базовой терапии: в 48% случаев при лечении отмечалось полное исчезновение клинических признаков, в остальных – значительное улучшение течения заболевания. Наши данные совпадают с литературными и свидетельствуют о том, что Банеоцин является одним из лучших средств инфекционной профилактики при акне [5].

Заключение

Проведенное исследование по оценке эффективности и безопасно-

сти препарата Банеоцин позволяет сделать следующие выводы:

- препарат Банеоцин является эффективным средством антимикробной терапии первичных пиодермий и вторичных бактериальных инфекций кожи;
- Банеоцин, обладая мощным противовоспалительным эффектом, может применяться как в моно, так и в комплексном лечении больных с вторичными пиогенными осложнениями;
- применение препарата в форме порошка при мокнущих формах экзем различной этиологии параллельно с базовой терапией сокращало срок разрешения кожного процесса в 2–2,5 раза;
- Банеоцин хорошо переносился пациентами, осложнений при его применении не наблюдалось.

Таким образом, Банеоцин, по нашему мнению, является основным препаратом при лечении пиогенной инфекции кожи и может широко рекомендоваться в практику.

Список литературы

1. Файт Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей. Ж. клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2003; 5 (2): 119–25.
2. Глухенький Б.Т. Антибиотики в дерматологической практике. Ж. клин. антибиотик. – 2000; 1 (3): 48–50.
3. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупирицин: уникальный антибиотик для местного применения, Ж. клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 1999; 1 (1): 57–65.
4. Grzybowska W. et all. Med Dosw Mikrobiol. – 2004; 56 (2): 187–98.
5. Глубокова И.Б. Дерматокосметологическая санация акне. Ж. экспер. клин. дерматокосметол. – 2004; 3: 42–4.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая дерматология и венерология», 2005, №1, с. 65–67.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Банеоцин®

порошок для наружного применения

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
№ N020647 от 05.04.2019 года

Торговое название Банеоцин®.

Международное непатентованное название нет.

Лекарственная форма порошок для наружного применения
250 ME + 5000 ME/1 г.

Показания к применению

Банеоцин® эффективен при инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к неомицину и/или бацитрацину: бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности, в т.ч. бактериальные осложнения вирусных инфекций, вызванных *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, при везикулах ветряной оспы, мокнущем контактированном импетиго, инфицированных трофических язвах нижних конечностей, вторично инфицированной экземе, в качестве вспомогательной терапии после хирургических (дерматологических) процедур: иссечения и коагулирования; при разрывах промежности, эпизиотомии, для лечения трещин на коже, мокнущих ран и рубцов.

Способ применения и дозировка

Банеоцин® предназначен только для наружного применения. Взрослые и дети старше 12 лет: Банеоцин® применяется 2–4 раза в сутки. Длительность применения не должна превышать 7 дней. Площадь нанесения Банеоцин® порошка не должна превышать 1% от площади поверхности тела (что соответствует размеру ладони пациента). Банеоцин® наносят тонким слоем на пораженные участки, возможно использование повязки. Коррекция дозы не требуется для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Не наносить Банеоцин® на глаза.

Побочные действия классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. **Редко:** аллергическая контактная экзема.

Противопоказания: повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомицину или к другим аминогликозидным антибиотикам, вспомогательным веществам; обширные поражения участков кожи (поскольку всасывание может вызвать развитие ототоксического эффекта, сопровождающегося потерей слуха); выраженные нарушения выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности у пациентов и уже имеющимися поражениями вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможно всасывание активных веществ бацитрацина и/или неомицина; применение в наружном слуховом проходе при перфорации барабанной перепонки; лечение заболеваний глаз.

Особые указания: нельзя допускать попадание препарата в рот, особенно у детей.

Применение в педиатрии: данных о безопасности применения препарата Банеоцин® в данной лекарственной форме детям до 12 лет недостаточно, поэтому применение у этой возрастной группы возможно по назначению врача после тщательной оценки польза/риск.

Беременность и период лактации: применение препарата во время беременности и лактации возможно лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/младенца. Как и все аминогликозидные антибиотики, неомицин проходит через плаценту. При системном применении высоких доз аминогликозидов было описано внутриутробное снижение слуха у плода. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:** неизвестно.

Срок хранения: 2 года.

Производитель/Упаковщик: Фармацойтише Фабрик Монтавит ГмБХ, Австрия Salzbergstraße 96, 6067 Absam, Austria.

Владелец регистрационного удостоверения: Сандоз ГмБХ, Австрия Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria.

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 акционерного общества
«Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан,
Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Курмангазы 95.
Тел.: +7 (727) 258-24-47. Факс: +7 (727) 244-26-51.
E-mail: drugsafety.cis@novartis.com

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Банеоцин®

мазь для наружного применения

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства Здравоохранения Республики Казахстан
№ N016087 от 17.07.2018 года

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма

Мазь для наружного применения 250 ME + 5000 ME/1 г

Состав

1 г мази содержит
активные вещества: бацитрацин цинка 0.0036765¹ г (соответствует 250 ME), неомицина сульфат 0.0074962² г (соответствует 5000 ME).
вспомогательные вещества: шерстяной жир 0.110 г, белый мягкий парафин 0.8782689 г.

¹ – содержит + 5% избытка и соответствует 68 ME бацитрацина на 1 мг бацитрацин цинка

² – содержит + 5% избытка и соответствует 667 ME неомицина на 1 мг неомицина сульфат

Описание Гомогенная мазь желтоватого цвета, со слегка специфическим запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Дерматология. Антибактериальные препараты и противомикробные препараты для лечения заболеваний кожи. Антибактериальные препараты для местного применения. Прочие антибактериальные препараты для местного применения.

Код АТХ D06AX

Фармакологические свойства

Фармакокинетика Препарат Банеоцин® действует локально в месте применения. Если, тем не менее, всасывание произошло, период полувыведения неомицина и бацитрацина из сыворотки составляет примерно 2 - 3 часа.

Для отдельных активных веществ препарата Банеоцин® необходимо учитывать следующие общие фармакокинетические особенности: Бацитрацин практически не всасывается при потере кератинового слоя (язвы, раны, ожоги и т.д.), а также в случаях воспаленной или поврежденной кожей, однако всасывается при открытых ранах.

Неомицин всасывается неповрежденной кожей только в ограниченной степени. Неомицин быстро всасывается при потере кератинового слоя (язвы, раны, ожоги и т.д.), а также в случаях воспаленной или поврежденной кожей. Любое количество, всосавшегося через поврежденный эпителий неомицина, выводится с мочой.

Фармакодинамика Банеоцин® является комбинированным антибактериальным препаратом, предназначенным только для местного (наружного) применения. Банеоцин® содержит два антибактериальных (обладающих бактерицидным действием) вещества - неомицин и бацитрацин, которые оказывают синергическое действие.

Эффективен при местном применении.

Благодаря использованию комбинации этих двух антибактериальных веществ достигается широкий спектр действия препарата Банеоцин®.

Бацитрацин Бацитрацин у грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий ингибирует синтез клеточной стенки.

Бацитрацин в первую очередь активен в отношении грамположительных микроорганизмов, таких как гемолитические стрептококки, стафилококки, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium diphtheriae* а также *Treponema pallidum* и некоторых грамотрицательных патогенных микроорганизмов, таких как *Neisseria spp.* и *Haemophilus influenzae*. Эффективен в отношении актиномицетов и фузобактерий. Устойчивость к бацитрацину развивается крайне редко.

Неомицин Действие неомицина объясняется увеличением проницаемости клеточных мембран, частично ингибированием синтеза белка рибосом. Неомицин эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus*, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Также эффективен в отношении *Borrelia*, *Leptospira interrogans* (*L. icterohaemorrhagicae*). Некоторые штаммы стафилококка устойчивы к неомицину.

Благодаря использованию комбинации бацитрацина и неомицина достигается широкий спектр и синергическое действие. Однако, данная комбинация не обладает активностью в отношении *Pseudomonas*, *Nocardia spp.*, грибов и вирусов.

Бацитрацин и неомицин обычно не применяют системно. Местное применение препарата Банеоцин® значительно снижает риск сенсбилизации к потенциально необходимым системным антибиотикам.

Препарат Банеоцин® хорошо переносится. Тканевая переносимость оценивается как хорошая; также отсутствует инактивация элементами сыворотки, крови или тканей.

При обширных нарушениях целостности кожных покровов, необходимо учитывать возможность всасывания препарата Банеоцин® и ее возможные последствия.

Показания к применению

Банеоцин® эффективен при инфекциях, вызванных микроорганизмами чувствительными к неомицину и/или бацитрацину:

- очаговые инфекции кожи, такие как фурункулы, карбункулы (после хирургических процедур), стафилококковый сикоз, глущи фолликулит, гнойный гидраденит, псевдофурункулез, паронихия.
- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности такие как контактное импетиго, инфицированные язвы нижних конечностей, вторично инфицированная экзема, вторичная инфекция при рваных ранах или порезах, ожогах, в косметической хирургии и при трансплантации кожи (также в целях профилактики и для пропитки повязки).
- в качестве дополнительного лечения после больших или малых хирургических процедурах в послеоперационном периоде: при инфицированных полостях или ранах для специфического местного лечения (например, при наружном отите, вторичном инфицировании хирургических рубцов).

Способ применения и дозы

Препарат Банеоцин® предназначен только для местного (наружного) применения.

Взрослые и дети от 2-х до 18 лет: препарат Банеоцин® применяется 2-3 раза в сутки.

Длительность применения препарата Банеоцин® не должна превышать 7 дней.

Площадь нанесения препарата Банеоцин® не должна превышать 1% от площади поверхности тела (что соответствует размеру ладони пациента). Препарат Банеоцин® наносят тонким слоем на пораженные участки, возможно использование повязки.

Коррекция дозы препарата Банеоцин® не требуется для пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Не наносить препарат Банеоцин® на глаза.

Пациенты с нарушениями функции печени и/или почек

При использовании в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания активных веществ следует обратить особое внимание на симптомы, указывающие на нефро- и/или ототоксические реакции.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®.

Побочные действия

Побочные действия классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1.000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$), очень редко (от $<1/10.000$), неизвестно – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

В целом, препарат Банеоцин® хорошо переносится при нанесении на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергия к неомицину связана с перекрестной аллергией к другим аминогликозидным антибиотикам приблизительно в 50% случаев.

Неизвестно: сенсибилизация к различным веществам, включая неомицин, наблюдается при использовании для лечения хронических дерматозов (например, застойный дерматоз или хронический средний отит). Отсутствия заживляющего эффекта могут быть проявлением аллергической реакции.

Нарушения со стороны нервной системы

Неизвестно: поражение вестибулярного нерва, нейромышечная блокада.

Нарушение со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Неизвестно: нарушение слуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: аллергическая контактная экзема

Неизвестно: При длительном применении препарата Банеоцин® могут развиваться аллергические реакции, такие как, покраснение, обезвоживание и шелушение кожи, сыпь и зуд. Распространение поражения или отсутствие эффекта могут быть связанные с аллергией.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестно: нефротоксичность

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомицину или к другим аминогликозидным антибиотикам, вспомогательным веществам
- обширные поражения участков кожи (поскольку всасывание может вызвать развитие ототоксического эффекта, сопровождающегося потерей слуха)
- выраженные нарушения выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности у пациентов и уже имеющимися поражениями вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможно всасывание активных веществ бацитрацина и/или неомицина
- нельзя использовать в наружном слуховом проходе при перфорации барабанной перепонки
- не применяется для лечения заболеваний глаз
- детский возраст до 2 лет

Лекарственные взаимодействия

При системном всасывании сопутствующее назначение цефалоспоринов или других антибиотиков аминогликозидного ряда может повышать вероятность нефротоксической реакции.

Одновременное использование диуретиков, таких как этакриновая кислота или фуросемид, может также провоцировать ото- и нефротоксический эффект.

Всасывание препарата Банеоцин® может потенцировать явления нейромышечной блокады у пациентов, получающих наркотики, анестетики и миорелаксанты.

Особые указания

Нельзя допускать попадания препарата Банеоцин® в рот, особенно у детей. При использовании в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания активных веществ следует обратить особое внимание на симптомы, указывающие на нефро- и/или ототоксические реакции.

Следует избегать комбинированного применения аминогликозидов местного и системного действия, из-за риска кумулятивной токсичности.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®. При возможном всасывании (обширные нарушения целостности кожных покровов) препарата Банеоцин®, необходимо следить за возможным появлением признаков нейромышечной блокады, особенно у пациентов с ацидозом, тяжелой миастенией или другими нейромышечными заболеваниями. При развитии нейромышечной блокады показаны препараты кальция или ингибиторы холинэстеразы (неостигмин).

При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых микроорганизмов. Длительное применение препарата Банеоцин® может привести к размножению штаммов бактерий и грибов, резистентных к неомицину. В таких ситуациях следует назначить соответствующее лечение.

В случае развития инфекций, вызванных бактериями нечувствительными к неомицину или грибами, следует применить соответствующее антибактериальное или противогрибковое лечение.

Пациентам, у которых развилась аллергия или суперинфекция препарат Банеоцин® должен быть отменен.

Вследствие воздействия солнечного света или ультрафиолетового облучения, возможно развитие фотосенсибилизации или фототоксических реакций.

Препарат Банеоцин® содержит шерстяной жир, который может вызвать местные кожные реакции (контактный дерматит).

Беременность и период лактации

Применение препарата Банеоцин® во время беременности и лактации возможно лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери не превышает потенциальный риск для плода/младенца.

Как и все аминогликозидные антибиотики, неомицин проходит через плаценту. При системном применении высоких доз аминогликозидов было описано внутриутробное снижение слуха у плода.

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

Передозировка

При использовании препарата Банеоцин® в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания активных веществ следует обратить особое внимание на симптомы, указывающие на нефро- и/или ототоксические реакции.

Форма выпуска и упаковка

По 5 г или 20 г препарата помещают в тубу из алюминия, с завинчивающейся крышкой из полиэтилена.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек Без рецепта

Производитель/Упаковщик

Мерк КfA унд Ко., Австрия
Hosslgasse 20, 9800 Spittal/Drau, Austria

Владелец регистрационного удостоверения

Сандоз ГмБХ, Австрия
Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Austria

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство акционерного общества
«Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Курмангазы 95
Тел: +7 (727) 258-24-47 Факс: +7 (727) 244-26-51
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

Физиологические аспекты мочеиспускания у детей раннего возраста



Т.В. Отпущенникова – к.м.н.
ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов

В статье обсуждаются вопросы физиологии мочеиспускания у детей раннего возраста, изменения механизма мочеиспускания по мере роста ребенка, приведены клинические признаки зрелого (полностью управляемого) мочеиспускания.

Ключевые слова: дети, детрузор, мочевого пузырь, мочеиспускание, симпозиум, сфинктер, уродинамика, уронефрология, педиатрия.

T.V. Otpuschennikova

Physiological aspects of urination in children of the early age

The article covers the issues of urination physiology in children of the early age, changes in urination mechanism as the child grows. Clinical signs of mature (completely controlled) urination are presented.

Keywords: children, detrusor, bladder, urination, sphincter, urodynamics, uronefrologiya, pediatric.

Изучение уродинамики нижних мочевых путей является обязательным этапом обследования детей с пороками развития почек и верхних мочевых путей, расстройствами мочеиспускания и энурезом, рецидивирующим течением инфекции мочевыводящих путей, пиелонефритом. Наибольшую значимость и сложность эта проблема приобретает при лечении новорожденных и детей раннего возраста, стертости клинических проявлений нарушений мочеиспускания, сложности проведения специальных уродинамических исследований.

В данном аспекте особую значимость для урологов и нефрологов педиатрического профиля приобретают сведения о физиологии мочеиспускания новорожденных и детей младшего возраста, имеющие определяющее значение для ранней диагностики патологии мочевыделительной системы и предупреждения осложнений.

Физиология мочеиспускания у детей раннего возраста до настоя-

щего времени остается не до конца изученной.

Акт мочеиспускания состоит из двух фаз – фазы накопления мочи и фазы эвакуации мочи. При этом детрузор мочевого пузыря и его сфинктеры (гладкомышечный и наружный, поперечно-полосатый) находятся в реципрокных отношениях: в фазу накопления мочи детрузор расслабляется, а сфинктер сокращен и удерживает мочу; в фазу опорожнения мочи – сокращается детрузор и расслабляется сфинктер, происходит опорожнение мочевого пузыря. Обеспечивает этот процесс сложная регуляторная система, в работе которой участвуют спинной мозг, субкортикальные и корковые центры, система биологически активных веществ и половые гормоны.

В фазу накопления мочи основная роль принадлежит детрузору мочевого пузыря, который обеспечивает адекватную резервуарную функцию (за счет эластичности мышц мочевого пузыря и благодаря системе детрузор-стабилизиру-

ющих рефлексов), при этом давление в мочевом пузыре, несмотря на его заполнение, поддерживается на низком уровне (5–10 см водного столба). Эвакуация мочи – сложный рефлекторный акт, во время которого происходит синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и сокращение мышцы мочевого пузыря – детрузора. В эвакуации мочи принимают участие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание определяется анатомической и функциональной полноценностью не только сфинктеров и детрузора, но и системой нервных структур, регулирующих этот сложный акт.

Основным вегетативным центром является спинальный центр регуляции мочеиспускания, расположенный на уровне пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга, который, в свою очередь, имеет симпатическое (Th XII – L II–III) и парасимпатическое (L IV–V) представительство. Сле-

дует помнить, что парасимпатический отдел отвечает за вегетативное обеспечение сократительной активности детрузора, а симпатический – за его адаптацию (по мере заполнения мочевого пузыря давление в нем не повышается). Соматическое обеспечение поперечно-полосатой мускулатуры тазового дна обеспечивается за счет сакральных сегментов. А вот связь соматического и вегетативного звеньев осуществляется благодаря системе рефлексов, стабилизирующих детрузор. Именно благодаря этой сложной системе и обеспечиваются реципрокные отношения между детрузором и сфинктером (при сокращении детрузора – сфинктер расслабляется, и, наоборот, прекращение мочеиспускания и сокращение сфинктера ведут к восстановлению резервуарной функции мочевого пузыря) [1, 2].

Динамический характер изменений мочеиспускания в процессе роста ребенка затрагивает как увеличение гидродинамических параметров мочеиспускания (объем мочевого пузыря, частота мочеиспусканий, изменение скорости тока мочи), так и контролируемые сознанием характеристики (позыв, умение прерывать мочеиспускание, поведенческие реакции), что в совокупности позволяет констатировать формирование «зрелого» типа мочеиспускания [1].

Традиционная концепция предполагает, что мочеиспускание новорожденного происходит автоматически, за счет спонтанно возникающего рефлекса, замыкающегося на уровне спинного мозга. Однако последние исследования фетальной уродинамики показали, что такое мнение довольно упрощенное. Появились доказательства того, что даже внутриутробно мочеиспускание имеет поведенческие зависимости: отмечены задержки мочеиспускания во время сна плода и максимально частое опорожнение пузыря во время бодрствования плода.

При изучении вопросов физиологии мочеиспускания плодов

19–40 недель гестации с использованием антенатальной ультразвуковой цистометрии при естественном наполнении оценены накопительная, эвакуаторная функции мочевого пузыря, характер мочеиспускания плодов. Уродинамика плодов оценивалась с помощью таких показателей, как максимальный объем мочевого пузыря, продолжительность микционного цикла, процент остаточной мочи, продолжительность выведения мочи, диурез [3, 4].

Отмечено, что с 19-й до 38–40 недели гестации размеры мочевого пузыря возрастают практически в 30–40 раз и составляют в 20 недель 0,65–1,0 мл, а в 40 недель – 25–30 мл. Закономерности темпов роста объема мочевого пузыря опережают темпы роста массы плода, которая за эти же сроки возрастает более чем в 10 раз.

При изучении продолжительности микционного цикла – показателя, эквивалентного ритму спонтанных мочеиспусканий, отмечено его увеличение по мере возрастания срока гестации. Предполагается, что плод мочится 72 раза в сутки в 20 недель и 32–36 раз в 38–40 недель.

У большинства плодов опорожнение мочевого пузыря полное. При этом во II и III триместрах беременности допустимым является наличие 10–15% остаточной мочи [3–5].

Характер мочевыведения плода значительно отличается от такового у детей постнатального периода. Наряду с одномоментным мочеиспусканием отмечается фракционное мочеиспускание, чаще встречаемое в III триместре беременности.

Такие характеристики, как фракционный способ опорожнения мочевого пузыря и его неполная эффективность (с остаточной мочой 10–15%), определяют так называемый «фетальный тип мочеиспускания».

Эквиваленты фетальных поведенческих реакций проявляются в виде двигательной активности плода, предшествующей выведе-

нию мочи, или преждевременным опорожением мочевого пузыря в ответ на шумовой раздражитель. Таким образом, в процессе антенатального периода становление мочеиспускания плода осуществляется за счет поддержания функционального режима чередования микционных циклов, формирования основных показателей мочеиспускания: пузырного рефлекса, «фетального» типа выведения мочи, эквивалентов фетальных поведенческих реакций [4, 5]. В течение последнего триместра беременности внутриматочной мочи производится намного больше, чем в постнатальный период (30 мл/час), а частота мочеиспускания плода приблизительно равна 30 раз в сутки [4–6].

В постнатальный период механизмы контроля мочеиспускания претерпевают дальнейшие изменения. Использование амбулаторного мониторинга мочевого пузыря в сочетании с методом полисомнографии показало, что у новорожденных во время сна мочевой пузырь находится в состоянии покоя и мочеиспускание во время сна не происходит [7].

Сразу после рождения мочеиспускание обычно редкое. Первый раз младенец может помочиться через 12 и более часов (до 24 часов). После первой недели частота мочеиспусканий быстро возрастает и достигает максимума в возрасте от 2 до 4 недель и составляет в среднем один раз в час. Затем частота уменьшается и остается стабильной до 6 месяцев – 10–15 раз в день. После первого года число мочеиспусканий уменьшается до 8–10 раз в день. У новорожденных мочеиспускание может иметь прерывистый характер, при этом более чем в 80 процентах мочевой пузырь опорожняется полностью [8]. Для детей до шести месяцев жизни характерным является частое и неполное опорожнение мочевого пузыря, мочеиспускание в два приема, относительно большой объем остаточной мочи, что указывает на функциональную нестабильность мочевого пузыря,

которая уменьшается с возрастом и достигает определенной зрелости к одному году [9].

Установлено, что становление функции мочевого пузыря у здоровых детей протекает в три стадии, которые имеют определенную последовательность и четкие возрастные границы. На первой стадии формирования функции мочевого пузыря значительные изменения претерпевает емкость мочевого пузыря, которая на первом году жизни увеличивается в два раза, а к трем годам в шесть раз. Со второго месяца жизни происходят существенные колебания емкости мочевого пузыря в течение дня, что позволяет выделить максимальный и минимальный объемы. Эффективный объем первого после сна мочеиспускания формируется к середине второго года жизни. С 6–8 месяцев до одного года ребенок начинает ощущать и пытаться как-то «сигнализировать» о необходимости мочиться. Идет активное формирование условного рефлекса, формируются кортико-висцеральные (вертикальные) связи, осуществляемые через подкорковые, понтийные центры. Важным моментом на первой стадии формирования емкости мочевого пузыря является период, когда ребенок начинает ходить. В это время отмечается учащение мочеиспускания, уменьшение объема порции мочи, появление «прерывистого» мочеиспускания. С полутора лет у здоровых детей стабильно увеличивается эффективная емкость мочевого пузыря и уменьшается частота мочеиспусканий. В период становления основных черт зрелого мочеиспускания выявлены отличительные особенности уродинамики нижних мочевых путей у детей грудного и раннего возраста. Установлено, что процесс наполнения мочевого пузыря у них осуществляется в условиях базовой гипертензии. Реализация микционного цикла при относительно высоком давлении отражает свойственный этому периоду жизни ребенка гипертонус гладких мышц мочевого

пузыря, обеспечивающий высокий автоматизм эвакуации мочи до появления произвольного контроля мочеиспускания [10].

Также отмечено, что давление вытеснения у мальчиков выше, чем у девочек, а до 70% младенцев имеют прерывистое мочеиспускание. Эти более высокие значения давления детрузора и прерывистый характер мочеиспускания постепенно уменьшаются с возрастом в течение 1–2 лет жизни, отражая процесс созревания детрузора и сфинктерной координации. Видеоуродинамические исследования подтверждают эти результаты [8, 11–14]. По мере взросления ребенка, в привитии навыков мочеиспускания и формирования зрелого типа контроля над ним особую важность приобретают три основных фактора:

1) увеличение емкости мочевого пузыря для обеспечения его резервуарной функции;

2) появление произвольного контроля над поперечно-полосатой мускулатурой (наружный уретральный сфинктер) для обеспечения произвольного начала и окончания акта мочеиспускания, что обычно появляется к третьему году жизни;

3) формирование прямого произвольного контроля над микционным рефлексом, что позволяет ребенку управлять процессом сокращения детрузора собственным волевым усилием.

О «зрелом типе» мочеиспускания можно говорить тогда, когда оно становится полностью управляемым (контролируемым ребенком). Его клиническими признаками являются:

- соответствие объема мочевого пузыря возрасту ребенка;
- адекватное диурезу и объему мочевого пузыря число мочеиспусканий в сутки;
- полное удержание мочи днем и ночью;
- умение задерживать и прерывать при необходимости акт мочеиспускания;
- умение опорожнять мочевой пузырь без предшествующе-

го позыва на мочеиспускание;

- адекватное поведение (стремление к уединению при появлении позыва, приемы непосредственной подготовки к опорожнению мочевого пузыря, переживание при наличии любых его расстройств и пр.) [15, 16].

Сформированный механизм контроля над микционным рефлексом, аналогичный взрослому, у большинства детей складывается к 4–5 годам. Контроль над мочеиспусканием в ночное время имеет более широкие возрастные границы (3–7 лет) [17].

Определение эффективной емкости мочевого пузыря у детей различных возрастов производится по формулам:

- у младенцев: емкость мочевого пузыря (мл) = $38 + (2,5 \times \text{возраст (мес.)})$ [14];
- у детей с одного года жизни: емкость мочевого пузыря (мл) = $30 + 30n$, где n – возраст в годах [18].

Таким образом, знание сложных и многокомпонентных регуляторных механизмов мочеиспускания поможет разобраться в этиопатогенезе расстройств мочеиспускания и недержания мочи у детей. Тем не менее, следуя диагностическому протоколу, разработанному на основании рекомендаций Международного общества по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, ICCS), можно, проведя необходимые исследования, четко дифференцировать различия в причинах и характере недержания мочи, назначить лечение, обоснованное патогенетически, провести курс реабилитации и добиться выздоровления [19].

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка тактики постнатального лечения детей с антенатально выявленными пороками мочевого выделительной системы». ■

Список литературы

1. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишнеvский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.
2. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology // J. Urol. – 2007; 178 (3 Pt 1): 761–8.
3. Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде. Автореф. дис. ... д.м.н. – 2008. – 50 с.
4. Дерюгина Л.А., Морозов Д.А. Становление мочеыведения плода на этапах гестации // Детская хирургия. – 2007. – №6. – С. 22–27.
5. Дерюгина Л.А. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов // Детская хирургия. – 2007. – №3. – С. 30–34.
6. Goellner M.H., Ziegler E.E., Fomon S.J. Urination during the First 3 years of life // Nephron. – 1981; 28: 174–178.
7. Yeung C.K., Godley M.L., Ho C.K.W., Ransley P., Duffy P.G., Chen C.N., Li A.K.C. Some new insights into bladder function in infancy // Br J. Urol. – 1995; 6: 235–240.
8. Yeung C.K., Godley M.L., Duffy P.G., Ransley P.G. Natural filling cystometry in infants and children // Br J. Urol. – 1995; 75: 531–537.
9. Николаев Н.С. Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... к.м.н. – 2003. – 27 с.
10. Рудакова Э.А. Дисфункции мочевого пузыря у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... д.м.н. – 1995. – 28 с.
11. Yeung C.K., Godley M.L., Dhillon H.K., Duffy P.G., Ransley P.G. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux // Br J. Urol. – 1998; 81: 461–467.
12. Bachelard M., Sillen U., Hansson S., Hermansson G., Jodal U., Jacobsson B. Urodynamic pattern in asymptomatic infants: siblings of children with vesico-ureteric reflux // J. Urol. – 1999; 162: 1733–1737.
13. Sillen U., Solsnes E., Yellstrom A.I., Sandberg K. The voiding pattern of healthy preterm neonates // J. Urol. – 2000; 163: 278.
14. Holmdahl G., Hansson E., Hansson M., Hellstrom A.-L., Hjälmås K., Sillen U. Four hour voiding observation in healthy infants // J. Urol. – 1996; 156: 1809–1812.
15. Yeates W.K. Bladder function in normal Micturition. In: Kolvin I., MacKeith R.C., Meadow S.R. (eds). Bladder Control and Enuresis. – London, W Heinemann Medical, 1973. – P. 28–365.
16. Вишнеvский Е.Л., Лоран О.Б., Вишнеvский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. – М.: Терра, 2001. – 96 с.
17. Hellstrom A.L., Hansson E., Hansson S., Hjälmås K., Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants // Eur J. Pediatr. – 1990; 149 (6): 434–437.
18. Koff S.A. Estimating bladder capacity in children // Urology. – 1983; 21: 248–251.
19. Основные принципы диагностики и лечения расстройств мочеиспускания у детей и подростков. Методические рекомендации №10. – М., 2013. – 40 с.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №9, 2018 г., стр. 26–28.

Пантогам и Элькар как средства «метаболической» коррекции у часто болеющих детей



С.О. Ключников, Е.А. Кантимирова, Т.Н. Накостенко
Кафедра детских болезней №3, РГМУ, г. Москва

Дети дошкольного возраста с донозологическими (пограничными) отклонениями в состоянии здоровья составляют около 60–80% в популяции. Пограничные состояния (предболезнь) означают высокий риск формирования хронической патологии и требуют организации своевременных реабилитационных мероприятий с использованием новых медицинских технологий (С.О. Ключников и соавт, 2005; О.В. Зайцева, 2004).

В этом плане перспективным является революционно развивающееся в последние десятилетия так называемое «метаболическое» направление, имеющее своей целью теоретический и прикладной анализ нарушений обменных процессов на различных уровнях, составляющих основу или фон при формировании многих заболеваний (В.С. Сухоруков, Е.А. Николаева, 2004).

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в среднем каждый ребенок переносит от 3 до 5 эпизодов ОРЗ в год. Наибольшая заболеваемость острыми респираторными инфекциями встречается у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников. Дети первых 3-х лет жизни болеют ОРЗ в течение года в 2–2,5 раза чаще, чем дети в возрасте 10 лет и старше. Рецидивирующие респираторные инфекции приводят к нарушениям функционального состояния организма, могут обуславливать срыв адаптации и вызывать развитие хронической патологии. В связи с этим именно дети раннего и дошкольного возраста нуждаются в пристальном внимании, как педиатров, так и узких специалистов.

Часто болеющий ребенок – это

не нозологическая форма. По мнению большинства отечественных педиатров, в группу часто болеющих принято относить детей, подверженных частым респираторным заболеваниям, вследствие преходящих нарушений в защитных системах организма (Н.А. Коровина; В.К. Таточенко; Г.А. Самсыгина; и др.).

Следует выделять комплекс факторов, влияющих на повышенную частоту ОРЗ у детей: анатомо-физиологические особенности респираторного тракта у детей (узкие просветы дыхательных путей, недостаточное развитие эластической ткани и др.), запаздывание созревания иммунной системы, социальные условия жизни (питание, бытовые условия) и др.

К факторам риска повторных респираторных заболеваний у детей также можно отнести:

неблагоприятные жилищные условия, низкий уровень образования и санитарной культуры в семье, вредные привычки родителей, плохие взаимоотношения между супругами и частые стрессовые ситуации в семье. Особо следует

отметить «пассивное курение», приводящее к снижению местного иммунитета слизистых респираторного тракта и повышению аллергизации организма.

Одним из важных факторов, влияющих на частоту простудных заболеваний, является проживание в экологически неблагоприятных районах. Повышение содержания различных ксенобиотиков в воздухе, воде, продуктах питания сопровождается накоплением их в организме, что приводит к изменениям клеточного метаболизма, нарушениям гомеостаза и иммунной защиты. Риск развития ОРЗ у детей значительно возрастает вследствие ятрогенного воздействия на организм при нерациональном использовании



различных лекарственных средств – длительное и необоснованное применение антибиотиков, сульфаниламидов, салицилатов и др.

Резюмируя многочисленные научные исследования, можно констатировать, что патогенетической основой частых и длительных респираторных заболеваний является изменение иммунологической реактивности организма ребенка. Изменения при этом неспецифичны, разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета. Однако в основе снижения противоинфекционной резистентности детей лежат транзиторные, функциональные изменения не только иммунной системы, но и всего гомеостаза, что необходимо учитывать при составлении реабилитационных программ (В.К. Таточенко, Н.А. Коровина, 2002).

Проведенные нами комплексные исследования (более 300 детей) свидетельствуют о возможности использования целого ряда доступных в практической педиатрии и высокоинформативных методов объективной индивидуальной оценки адаптационных возможностей у детей различного возраста.

Все обследованные дети имели осложненное течение внутриутробного развития (хроническая и/или острая гипоксия), различную патологию на первом году жизни (рахит, анемия, дисбиоз и др.), частые простудные заболевания, что было общим и неспецифичным набором факторов неблагоприятного преморбидного фона у данной категории детей. На основании результатов кардиоинтервалографии у подавляющего числа часто болеющих детей обнаружено нарушение вегетативной регуляции, что выразалось в виде изменения исходного вегетативного тонуса в сочетании с нарушением вегетативной реактивности. Наиболее неблагоприятными считались исходная ваготония в сочетании с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью и исходная гиперсимпатикотония в сочетании с асимпатикотонической вегетативной реактивностью.

Использование метода Л.Х. Гаркави (расчет по относительному со-

держанию лимфоцитов) позволил выделить среди всех обследованных часто болеющих детей 5 групп с различным уровнем адаптации: реакция тренировки, спокойной активации, повышенной активации, стресса и перерактивации (Е.А. Кантимирова, 2005).

Данные группы детей различались между собой как по целому ряду клинических проявлений (хронический тонзиллит, увеличение аденоидных вегетаций, гастродуоденит, кардиопатии и др.), так и по характеристикам вегетативной реактивности организма. Так, например, для детей **1-й группы (реакция стресса)** характерно наибольшее число случаев увеличения аденоидных вегетаций, хронического синусита и изменений со стороны ЦНС (задержка темпов речевого развития, астеноневротический синдром); для **2-й группы (реакция тренировки)** – значительно реже диагностирован хронический тонзиллит; тогда как у детей **5-й группы (реакция перерактивации)** этот показатель был наибольшим и именно у них чаще диагностированы функциональные нарушения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

При обследовании детей отмечена четкая взаимосвязь показателей вегетативной регуляции (по данным кардиоинтервалографии) и определенного типа неспецифической адаптационной реакции. С переходом от реакций стресса через реакции тренировки к реакциям спокойной активации наблюдается отчетливое

усиление влияния симпатической нервной системы в регуляции сердечного ритма. На это указывает уменьшение абсолютного значения кардиоинтервалов, увеличение их однородности, снижение вариационного размаха и значительное возрастание уровня функционирования центрального контура регуляции ритма сердца. Подобная направленность вегетативных изменений сохраняется и у детей **4-й группы (реакция повышенной активации)**, однако динамика значений кардиоинтервалов и вариационного размаха, еще более выраженная у детей **5-й группы (реакция перерактивации)**, свидетельствует о снижении функционирования центрального контура ритма сердца и происходящей перестройки в автономном контуре взаимосвязей симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Определенная зависимость при этом обнаружена и с активностью митохондриальных ферментов (СДГ, ГФДГ и ЛДГ), разнонаправленные изменения которых наблюдались в подавляющем большинстве случаев и свидетельствовали о значительных метаболических и регуляторных сдвигах у часто болеющих детей (С.О. Ключников и соавт., 2005). Сходные изменения активности митохондриальных ферментов лимфоцитов у данной категории детей были обнаружены и в исследовании Е.И. Шабельниковой (2005).

Использование в качестве метаболической коррекции таких лекар-

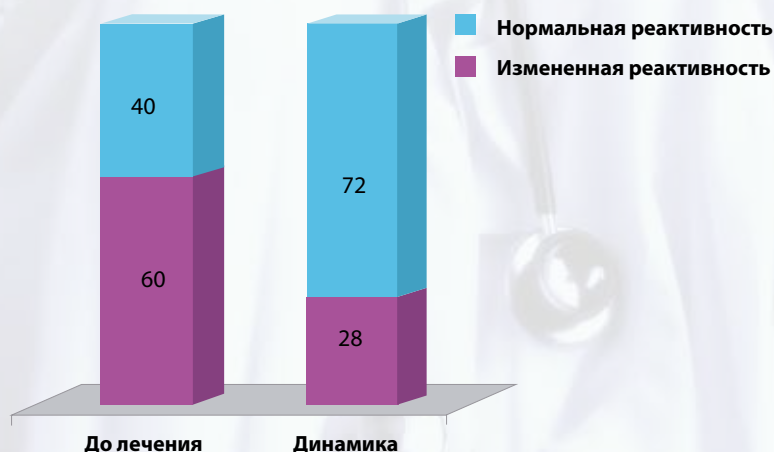


Рисунок 1. Изменение вегетативной реактивности у часто болеющих детей (%) на фоне комплексной терапии (Пантогам + Элькар)

ственных препаратов как Пантогам и L-карнитин (Элькар 20%) позволило существенно улучшить состояние здоровья и компенсаторные возможности детей, степень нормализации которых во многом зависела от исходного адаптационного уровня и глубины митохондриальной дисфункции. Дозы препаратов назначались в соответствии с утвержденными инструкциями с учетом возраста детей. Препараты применялись однократно: Элькар – до 10 часов утра, Пантогам – с 12 до 13 часов. Длительность терапии составила один месяц. Необходимо отметить, что в данной группе (28 детей) не применялись какие-либо иммунотропные препараты.

На фоне терапии в 100% наблюдений отмечена положительная динамика клинических проявлений (жалобы, эмоциональная лабильность, качество сна, аппетита, устойчивость к нагрузкам и др.) наряду с нормализацией показателей вегетативной реактивности (рис. 1). Индивидуальный анализ показал, что наиболее значительная положительная динамика вегетативной реактивности характерна для детей с 1-й и 4-й группами крови, тогда как у детей с 3-й группой крови эти показатели были подвержены наименьшим изменениям. Значение фенотипических особенностей для развития и течения заболеваний, эффективности медикаментозной терапии подтверждаются ранее проведенными исследованиями О.К. Ботвиньева (1985) и некоторых других исследователей. Однако полученные в наших исследованиях результаты (в связи с небольшим объемом наблюдений) могут рассматриваться как предварительные, хотя и могут иметь важ-

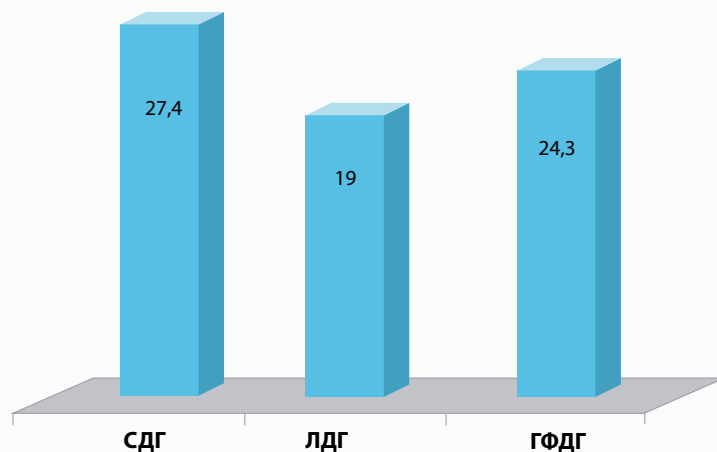


Рисунок 2. Динамика активности митохондриальных ферментов у часто болеющих детей на фоне комплексной терапии (%)

ное практическое значение.

Динамика клинических признаков у наблюдавшихся часто болеющих детей тесно коррелировала с восстановлением ферментативной активности лимфоцитов (рис. 2).

Положительная динамика изменений активности митохондриальных ферментов была зарегистрирована во всех наблюдениях, хотя и варьировала в достаточно больших пределах от 8,7% до 62,3% (в среднем от 19,5% до 24,3%). Одной из ведущей причин столь значительной вариабельности показателей клеточного энергообмена являются существенные различия в исходной глубине нарушений и уровне адаптационно-приспособительных процессов у детей, только по частоте острых респираторных заболеваний искусственно объединяемых в одну группу «часто болеющих».

Тем не менее, можно констатировать, что примененная в работе комплексная терапия в виде Пантогама и Элькара может рассматриваться как «неспецифическая» для данной кате-

гории детей. Важной особенностью применявшихся препаратов явилось отсутствие каких-либо побочных эффектов даже у детей с отягощенным аллергоанамнезом и наличием признаков резидуального поражения центральной нервной системы. Особое значение приобретают и фармакоэкономические преимущества «метаболической» коррекции, что, однако, требует самостоятельного обсуждения.

Таким образом, данный подход (комплексное применение Пантогама и Элькара) позволяет существенно улучшить состояние здоровья часто болеющих детей, нормализуя механизмы вегетативной регуляции организма и стабилизируя клеточный энергообмен. При этом в каждом конкретном случае должны учитываться индивидуальные особенности организма ребенка, в том числе и наличие различных функциональных изменений, что необходимо для выбора адекватной программы лечения и реабилитации, включающей средства метаболической коррекции. ■

Список литературы

1. Ключников С.О., Болдырев В.Б., Кантимирова Е.А., Накостенко Т.Н. Часто болеющие дети. Лекции по педиатрии. Болезни органов дыхания. – Том 5. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной и О.В. Зайцевой. – 2005. – С. 250–269.
2. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения. Педиатрия. Consilium Medicum. – 2004. – Прил. 3. – С. 3–6.
3. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. – М., 2004. – 79 с.
4. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С., Ключников С.О. Митохондриальная дисфункция при кардиомиопатии у детей. Лекции по педиатрии. – Том 4. Кардиология. Под ред. В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Н.П. Котлуковой и М.Ю. Щербаковой. – 2004. – С. 398–413.
5. Кантимирова Е.А. Клиническая оценка адаптационных возможностей часто болеющих детей дошкольного возраста. Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2005. – 26 с.
6. Шабельникова Е.И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена. Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2005. – 26 с.

Впервые опубликовано в журнале «Практика педиатра», февраль 2006 г., стр. 10–14.

Немедикаментозные методы в лечении детей с atopической бронхиальной астмой



Е.Г. Асириян – к.м.н., доцент кафедры педиатрии
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Беларусь

Цель работы – изучение клинической и иммунологической эффективности использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией детей с atopической бронхиальной астмой (БА). Материал и методы. В обследование включены 64 ребенка с atopической БА в возрасте от 6 до 18 лет. Группа А получала ультразвук в сочетании с аутосеротерапией на фоне базисного лечения. Группа В получала базисную терапию. В ходе работы оценивали уровень контроля заболевания, применение базисной терапии, изучали фенотип базофилов. Результаты. У детей с БА старше 12 лет в обеих группах наблюдалось повышение контроля заболевания, в группе А результаты теста АСТ через 1 и 3 месяца были достоверно выше, чем у детей группы В ($p < 0,05$). При сравнении результатов теста детей в возрасте 6–12 лет в группе А результаты теста С-АСТ через 1 месяц были статистически значимо выше, чем в группе В ($p < 0,05$), что свидетельствует о более раннем достижении контроля в группе детей, получавших наряду с базисным лечением ультразвук с аутосеротерапией. Число детей, нуждавшихся в базисной терапии, через 6 месяцев от начала лечения в группе В было значимо выше, чем в группе А ($p < 0,05$). При изучении фенотипа базофилов установлено, что у пациентов, получавших ультразвук с аутосеротерапией, наблюдалось снижение относительного и абсолютного уровней базофилов, несущих CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺-рецепторы. В этой группе детей статистически значимо снижался абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов ($p < 0,05$). При сравнении показателей в двух группах выявлено, что относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо ниже в группе А по сравнению с группой В через 82–90 дней ($p < 0,05$). Выводы. Применение ультразвука в сочетании с аутосеротерапией способствует более быстрому достижению детьми с atopической БА контроля заболевания, сокращению сроков использования базисной терапии, изменяет фенотип базофилов, снижая проаллергические показатели.

Ключевые слова: бронхиальная астма, базофилы, ультразвук, аутосеротерапия.

E.G. Asiryanyan – PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Non-drug methods in the treatment of children with atopical bronchial asthma

Purpose. To evaluate the clinical and immunological efficacy of use of ultrasound in combination with autoserotherapy in children with atopical bronchial asthma (BA). **Material and Methods.** The study included 64 children with atopical asthma aged 6 to 18 years. Group A received ultrasound in combination with autoserotherapy in addition to the background therapy. Group B received background therapy only. During the study, the level of disease control, the use of background therapy, and basophil phenotypes were assessed. **Results.** In both groups, the disease control has increased in children aged over 12 years; the results of the ACT test at 1 and 3 months were significantly higher in Group A than in Group B ($p < 0,05$). When comparing the results of the test in children aged 6–12 years, the results of the C-ACT test at 1 month were statistically significantly higher in Group A than in Group B ($p < 0,05$), indicating an earlier achievement of control in the group of children who received ultrasound with autoserotherapy in addition to background therapy. After 6 months from the start of treatment, the number of children in need of background therapy was significantly higher in Group B than in Group A ($p < 0,05$). When studying the basophil phenotypes, it was found that in patients receiving ultrasound with autoserotherapy, the relative and absolute levels of basophils carrying CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺-receptor have decreased. In this group of children, the absolute level of CD203c⁺IgE⁺ basophils was statistically significantly lower ($p < 0,05$). When comparing the parameters in two groups, it was revealed that the relative level of CD203c⁺CD63⁺ basophils was statistically significantly lower in Group A than in Group B at 82–90 days ($p < 0,05$). **Conclusions.** The use of ultrasound in combination with autoserotherapy in children with atopical BA contributes to a faster achievement of disease control, shorter use of background therapy, and changes the basophil phenotype, reducing proallergic indicators.

Keywords: bronchial asthma, basophils, ultrasound, autoserotherapy.

Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается рост числа аллергических заболеваний среди разных возрастных групп населения. Достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении бронхиальной астмы (БА) у детей, однако ряд вопросов сохраняет свою актуальность. В практической деятельности основное внимание уделяется фармакотерапии: использование лекарственных средств позволяет купировать приступ, способствует стабилизации состояния, но в то же время не приводит к полному выздоровлению. Необходимость длительного применения базисной терапии, развитие побочных эффектов, высокая стоимость лечения являются недостатком медикаментозного лечения [1, 2]. Учитывая представленные факты, применение только фармакотерапии является недостаточным для лечения и реабилитации детей, страдающих БА [3].

Эффективность физиотерапевтических методов при аллергических заболеваниях подтверждается положительной динамикой клинической картины заболевания, а также результатами лабораторных исследований [4]. Известно, что ультразвук, являясь фактором физической природы, индуцирует широкий спектр иммунологических эффектов. Наиболее выраженное влияние на показатели иммунного статуса проявляются при воздействии на область проекции иммунокомпетентных органов и в ряде случаев носят разнонаправленный характер [5]. Согласно литературным данным, у пациентов с БА воздействие ультразвуком способствует улучшению клинической картины заболевания, аускультативно уменьшается количество сухих хрипов, снижается коэффициент бронхообструкции [6, 7]. Влияние ультразвука малой интенсивности на легочную ткань проявляется повышением функциональной активности клеток и усилением иммунологических и защитных реакций организма [8].

Метод аутосеротерапии заключается во внутривенном введении пациенту собственной сыворотки крови, полученной, как правило,

на высоте обострения заболевания. Введение сыворотки в организм пациентам с аллергическими заболеваниями способствует его «десенсибилизации» к соответствующим биологически активным веществам. При этом наблюдаются как местный, так и системный иммунокоррирующие эффекты. Предполагают, что при этом в организме синтезируются антитела к уже имеющимся в сыворотке крови антигенам к определенному антигену, т.е. наблюдается идиотип-антиидиотипическое взаимодействие. Этот процесс лежит в основе «десенсибилизации» [9, 10].

Таким образом, комбинирование ультразвука с аутосеротерапией будет как способствовать положительной динамике клинической картины БА, так и воздействовать на патогенез заболевания, улучшая показатели иммунного статуса.

Цель работы – изучение клинической и иммунологической эффективности использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией детей с atopической БА.

Материал и методы

В обследование были включены 64 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет. Всем пациентам установлен диагноз atopической БА на основании международных рекомендаций [11] и с учетом результатов лабораторных, инструментальных, аллергологических обследований. Исследование проходило по протоколу открытого контролируемого исследования в параллельных группах пациентов на фоне стандартной терапии основного заболевания (этический комитет, протокол №3 от 11.05.2017). В качестве базисной терапии, согласно международным консенсусам и протоколам лечения, применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в низких дозах, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности. Пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы. Дети группы А получали ультразвук на область селезенки в комбинации с аутосеротерапией на фоне базисного лечения. Пациенты группы В получали базисную терапию. Ультразвуковое лечение в комбинации с аутосеротерапией прово-

дили по следующей схеме (табл. 1) [12].

Для проведения физиотерапевтического лечения использовали аппарат ультразвуковой терапии, работающий на частоте 880 кГц (1000 кГц) в импульсном режиме мощностью 0,2 Вт/см² [12].

С целью изучения клинико-иммунологической эффективности проводимой терапии анализировали следующие показатели:

- уровень контроля БА;
- базисная терапия за 6 месяцев наблюдения;
- фенотип базофилов: уровень CD203c⁺, CD203c⁺CD63⁺, CD203c⁺IgE⁺ базофилов.

Фенотипирование клеток проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител производства ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C.

Пакет прикладных программ Statistica 6.0 применяли для статистической обработки данных. Вид распределения количественного признака определяли на основании критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для описания признака использовали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение. Для анализа этих переменных применяли параметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличного от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна-Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерий Вилкоксона (для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Обследованы 64 ребенка с atopической БА, которые составили 2 группы пациентов, сопоставимых по полу и возрасту ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 1. Схема ультразвукового лечения в комбинации с аутосеротерапией при БА у детей

Дни	Количество в мл (на 1 точку) × число точек введения	Место инъекции при введении аутосыворотки (внутрикожно)	Количество в мл аутосыворотки (общее)	Область ультразвукового воздействия, продолжительность процедуры
1-й день	0,1×2	Передняя поверхность правого и левого предплечья	0,2	Зона проекции селезенки – 2 минуты
2-й день	0,1×2	Средняя часть правого и левого плеча	0,2	Процедура не проводится
3-й день	0,15×2	Передняя поверхность правого и левого бедра	0,3	Зона проекции селезенки – 2 минуты
4-й день	0,1×2	Шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	Процедура не проводится
5-й день	0,15×2	Нижний угол обеих лопаток	0,3	Зона проекции селезенки – 4 минуты
6-й день	0,15×2	Обе подколенные ямки	0,3	Процедура не проводится
7-й день	0,15×2	Поясничная область слева и справа от позвоночника	0,3	Зона проекции селезенки – 4 минуты
8-й день	0,15×2	Тыльная поверхность голеней	0,3	Процедура не проводится
9-й день	0,15×2	Шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	Зона проекции селезенки – 4 минуты
10-й день	0,15×2	Околопупочная область справа и слева	0,3	Процедура не проводится
Курсовая доза – 2,8–3,1 мл.				

Таблица 2. Пациенты с атопической БА, включенные в обследование (Ме [25%; 75%])

Параметры	Группа А (n=32)	Группа В (n=32)
Возраст, г.	10,00 [8,00; 14,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	19/13	18/14

Статистически значимые отличия в группе А среди детей старше 12 лет по результатам теста АСТ выявлены через 1 и 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). У детей этого возраста, получавших только базисную терапию (группа В), также наблюдалось повышение контроля заболевания. Достоверные отличия установлены через 1 и 3 месяца от начала терапии по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). В ходе исследования установлено, что у детей с БА старше 12 лет в обеих группах наблюдалось повышение контроля заболевания, однако в группе А результаты теста АСТ через 1 и 3 месяца были достоверно выше, чем у детей группы В ($p_{АСТ2} < 0,05$; $p_{АСТ3} < 0,01$) (табл. 3).

В младшей возрастной группе среди детей в возрасте от 6 до 12 лет наблюдалась следующая динамика теста С-АСТ. В группе А установле-

ны статистически значимые отличия через 1 месяц ($p < 0,001$), достоверный рост этого показателя наблюдался и через 3 месяца ($p < 0,001$). У пациентов в группе В уровень контроля БА повышался в течение трех месяцев исследования ($p < 0,01$). При сравнении результатов теста С-АСТ в обеих группах следует отметить, что в группе А результат теста С-АСТ через 1 месяц был статистически значимо выше, чем в группе В ($p_{A2-B2} < 0,05$), что свидетельствует о более раннем достижении контроля в группе детей, получавших наряду с базисным лечением ультразвук с аутосеротерапией (табл. 3).

Анализируя базисную терапию детей, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, установлено, что через 3 месяца от начала исследования отмена иГКС стала возможной для 25 пациентов, 7 детей продолжили прием в прежней дозе. Через 6 месяцев у 5 пациентов ба-

зисная терапия прекращена в связи с отсутствием приступов. Группе А не потребовалось увеличения дозы иГКС, а также назначения второго лекарственного средства в качестве базисной терапии. В группе В через 3 месяца от начала исследования 16 пациентам отменили прием иГКС. Через 6 месяцев еще 6 детей прекратили прием базисной терапии, однако у 2 пациентов, не получавших базисную терапию, увеличилось число эпизодов бронхообструкции, ухудшились показатели функции внешнего дыхания. Это послужило причиной назначения иГКС. Таким образом, число детей, нуждавшихся в базисной терапии через 6 месяцев от начала лечения, в группе В было статистически значимо выше, чем в группе А ($p < 0,05$) (см. рисунок).

В ходе работы изучали показатели иммунного статуса детей с БА. Наблюдалась следующая динамика фенотипа базофилов в процессе ис-

Таблица 3. Результаты АСТ, С-АСТ-тестов детей с БА после проведенного лечения

Группы пациентов с БА	Сумма результата тестов по контролю астмы в баллах (АСТ, С-АСТ) (M±m)			Достоверность отличий внутри группы
	до лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (2)	
Группа А до 12 лет (n=13)	21,62±2,96	24,15±1,41	25,85±1,21	$p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{1-3}<0,001$
Группа А 12 лет и старше (n=19)	20,42±1,54	22,26±1,05	24,05±0,78	$p_{1-2}<0,00001$; $p_{2-3}<0,00001$; $p_{1-3}<0,000001$
Группа В до 12 лет (n=12)	21,67±1,50	22,92±1,17*	25,17±1,53	$p_{1-2}<0,01$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,00001$
Группа В 12 лет и старше (n=20)	20,62±1,66	21,48±1,03*	23,14±0,96	$p_{1-2}<0,01$; $p_{2-3}<0,000001$; $p_{1-3}<0,000001$
Достоверность отличий между группами	$p_{ACT1}>0,05$ $p_{C-ACT1}>0,05$	$p_{ACT2}<0,05$ $p_{C-ACT2}<0,05$	$p_{ACT3}<0,01$ $p_{C-ACT3}>0,05$	

* Достоверные различия между группами с $p<0,05$; ** достоверные различия между группами с $p<0,01$.

следования. При определении уровня CD203c⁺ базофилов в группе А установлены статистически значимые различия через 82–90 дней по сравнению с исходным уровнем ($p_{1-3}<0,05$). В группе А статистически значимые отличия установлены в динамике относительного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов при втором и третьем определениях по сравнению с предыдущими показателями ($p_{1-3отн.}<0,05$; $p_{2-3отн.}<0,01$). Установлено достоверное уменьшение числа этих клеток. Статистически значимое снижение выявлено и при определении абсолютного уровня CD203c⁺CD63⁺ базофилов в группе А через 82–90 дней по сравнению с исходным уровнем ($p_{1-3абс.}<0,01$). Достоверных отличий в динамике относительного уровня базофилов, несущих CD203c⁺CD63⁺-рецептор, в группе В не установлено. Абсолютный уровень CD203c⁺IgE⁺ базофилов статистически значимо снижался через 82–90 дней от начала исследования в группе А по сравнению с уровнем этого показателя при втором определении ($p_{2-3абс.}<0,05$). При сравнении показателей в двух группах между собой установлено, что относительный уровень CD203c⁺CD63⁺ базофилов статистически значимо ниже в группе А по сравнению с группой В через 82–90 дней (табл. 4).

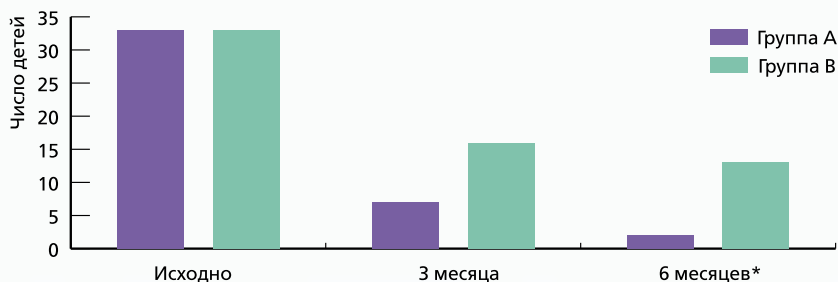


Рисунок. Динамика применения базисной терапии (uГКС) у детей с БА

Обсуждение

Согласно Международным рекомендациям, целью лечения БА является достижение и поддержание контроля заболевания. Контроль БА означает контроль клинических проявлений заболевания. Однако цель лечения не только достигнуть контроля, но и удержать его длительное время. В ходе нашей работы установлено, что сочетание немедикаментозных методов с базисной терапией позволяет улучшить клиническую картину заболевания, а также достичь контроля в более короткие сроки. В то же время число детей, нуждавшихся в базисной терапии, через 6 месяцев от начала лечения в группе В статистически было значимо выше, чем в группе А, а продолжительность базисной терапии детей, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, значи-

тельно меньше.

В последние годы появляются новые данные о роли базофилов в иммунной защите, а также о значении этих клеток в патогенезе аллергических заболеваний. Установлено, что тучные клетки могут потенциально вызывать ремоделирование бронхов как непосредственно через собственные эффекты, так и косвенно через эозинофилы и Т-лимфоциты [13]. Являясь одними из основных клеток в индукции БА, базофилы инфильтрируют слизистую оболочку дыхательных путей под воздействием аллергена. Выявленные особенности отражают аллергический фенотип заболевания [14]. В настоящее время рассматривают возможность определения числа активированных базофилов как новый и информативный тест для выявления аллергии и псевдоаллергии [15, 16]. В ходе

Таблица 4. Сравнительные показатели фенотипа базофилов у детей с БА после проведенного лечения (Ме [25–75%])

Параметры, единицы измерения	Группа А (n=32)			Группа В (n=32)			Достоверность отличий внутри групп
	до лечения (1)	12–15-й день (2)	82–90-й день (3)	до лечения (1)	12–15-й день (2)	82–90-й день (3)	
CD203c ⁺ , базофилов, кл/мкл	5,00 [3,00–7,00]	4,00 [2,50–4,00]	3,00 [2,00–3,00]	4,00 [3,00–5,00]	5,00 [3,00–6,00]	3,00 [2,00–3,00]	P _{1A-3A} <0,05
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , % от CD203c ⁺ базофилов	86,10 [59,55–90,80]	87,30 [79,55–92,75]	63,60 [51,90–69,20]*	66,70 [52,80–74,60]	81,80 [58,30–89,50]	85,70 [77,80–88,60]	P _{1A-3A} <0,05 P _{2A-3A} <0,01
CD203c ⁺ CD63 ⁺ , кл/мкл	3,85 [2,33–6,20]	3,10 [1,88–3,69]	1,60 [1,27–2,36]	2,24 [1,67–2,70]	2,89 [1,68–4,82]	2,38 [1,30–2,64]	P _{1A-3A} <0,01
CD203c ⁺ IgE, % от CD203c ⁺ базофилов	36,05 [27,90–47,55]	49,40 [30,25–60,35]	32,30 [26,20–42,70]	39,50 [22,50–47,70]	31,60 [24,50–46,30]	40,00 [32,70–45,70]	
CD203c ⁺ IgE, кл/мкл	1,67 [0,84–5,06]	1,68 [1,03–2,13]	0,80 [0,51–1,28]	1,58 [0,69–2,03]	1,58 [0,92–2,21]	1,20 [0,79–1,47]	P _{2A-3A} <0,05

* Достоверные различия между группами с p<0,05.

исследования установлено, что в результате проведенного лечения у пациентов, получавших ультразвук с аутосеротерапией, наблюдалось снижение относительного и абсолютного уровня базофилов, несущих CD203c⁺CD63⁺-рецептор. В этой группе детей статистически значимо изменялся и абсолютный уровень CD203c⁺IgE базофилов.

Следует отметить, что снижение уровня активированных базофилов сопровождалось положительной динамикой клинической картины БА.

Рассматривая иммунологические данные в совокупности с показателями уровня контроля заболевания, сопоставляя результаты в обеих группах, можно говорить о том, что коррекция иммунных нарушений необходима, т.к. воздействие на патогенез заболевания улучшает и клиническую картину БА. С другой стороны, показатели фенотипа базофилов могут служить маркером эффективности терапии, учитывая четкую взаимосвязь механизмов развития БА и симптомов заболевания.

Заключение

Так, применение ультразвука в сочетании с аутосеротерапией в отношении детей с atopической БА способствует более быстрому достижению контроля заболевания, сокращению сроков использования базисной терапии, изменяет фенотип базофилов, снижая проаллергические показатели.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. ■

Список литературы

- Шибанова Н.В. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей. Дисс. канд. мед. наук. – Самара, 2007.
- Lio P.A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. Curr. Allergy Asthma Rep. – 2013; 13 (5): 528–38.
- Хан М.А., Мизерницкий Ю.Л., Лян Н.А. Принципы и современные технологии медицинской реабилитации в детской пульмонологии. Детская и подростковая реабилитация. – 2012; 2 (19): 53–62.
- Улащик В.С. Иммунокоррекция: использование лечебных физических факторов. Здоровоохранение. – 2017; 3: 9–17.
- Пономаренко Г.Н., Турковский И.И. Биофизические основы физиотерапии. Учебное пособие. – М., 2006. – 176 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. – М., 2009. – 464 с.
- Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Иммунофизиотерапия бронхиальной астмы. Рецепт. – 2011; 1 (75): 67–78.
- Гафиятуллина Г.Ш., Омельченко В.П. Физиотерапия: учебное пособие. – М., 2010. – 280 с.
- Титова Н.Д., Асирян Е.Г. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011; 1: 78–86.
- Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Аутосеротерапия аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. – 2008; 9 (4): 478–80.
- Global Strategy for asthma management and prevention GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2015>.
- Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Вологовская А.В., Дробыш Я.В. Метод лечения бронхиальной астмы у детей. Инструкция по применению: утв. Минздравом Респ. Беларусь 26.01.2018, регистрационный №008-0118, Витебск, 2018.
- Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. Медицинские новости. – 2011; 5: 18–29.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №1, 2018 г., стр. 48–52.

Применение витаминных и минеральных комплексов у детей с аллергическими заболеваниями



А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, Н.В. Юхтина
НИИ Педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, г. Москва

Наблюдаемый в последние десятилетия значительный рост распространенности и тяжести аллергических заболеваний, несмотря на разработанный комплекс профилактических и лечебных мероприятий, диктует дальнейший поиск факторов, способствующих возникновению и прогрессированию аллергической патологии. В настоящее время накоплены данные о повышении риска развития атопических заболеваний у детей раннего возраста при дефиците витаминов и минералов в рационе беременных и кормящих грудью женщин [1]. От витаминного баланса в организме зависит полноценность клеточного иммунитета, синтеза комплемента, антител и различных цитокинов. Так, недостаток витамина В6 (пиридоксина) приводит к нарушениям пролиферации лимфоцитов, а недостаток таких витаминов, как рибофлавин (В2) и ниацин (В3) – к экзематозным поражениям кожи. Одним из патогенетических механизмов аллергических заболеваний является «оксидантный стресс». В настоящее время в качестве одного из антиоксидантов, снижающих риск развития и прогрессирования аллергических заболеваний, рассматривают селен. Существуют данные о снижении риска развития бронхиальной астмы (БА) при полноценном содержании в рационе витамина Е [2].

Наличие пищевой аллергии (ПА) приводит подчас к вынужденной элиминации многих богатых витаминами и минералами продуктов из рациона ребенка. Наиболее часто отмечается дефицит витаминов при исключении из рациона фруктов, молочных продуктов, яиц. Исключение из рациона молочных продуктов приводит к недостатку поступления витаминов А, D и кальция. Дефицит последнего в рационе крайне нежелателен у детей с БА тяжелого течения, и тем более у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, из-за повышенного риска остеопороза. Для нормального усвоения кальция из витаминно-минерального комплекса необходимо наличие в нем витамина D и магния в адекватных количествах.

Элиминация рыбы и морепродуктов создает предпосылки для неудовлетворительного обеспечения йодом. В настоящее время

отсутствуют планомерные мероприятия по йодной профилактике, несмотря на многочисленные сообщения об ухудшении с каждым годом экологической обстановки в стране. Как показывают многочисленные исследования, адекватное количество йода необходимо для полноценного психомоторного и физического развития детей младшего возраста. Усвоению йода способствует оптимальное содержание в рационе кальция, цинка, меди, железа, витаминов А, С и Е.

Исключение злаковых из рациона больных ПА снижает обеспеченность организма витаминами группы В, витамином Е и селеном, а элиминация цитрусовых и других ярко окрашенных фруктов и овощей – β-каротином и витамином С [3]. Большинство детей в возрасте от 1 года до 3 лет получают недостаточное количество тиамина, ниацина, железа, кальция и йода [4]. Особенности кулинарной об-

работки, например, вымачивание овощей и/или длительная термическая обработка, также снижают их пищевую ценность. В связи с этим достаточно остро стоит вопрос об адекватной компенсации детям, страдающим ПА, недостающего количества витаминов и минералов.

Распространенность дефицита железа (ДЖ) у детей младшего возраста варьирует от 30% до 60%. Клинически ДЖ может проявляться и снижением активности иммунной системы, в частности, Т-киллеров [5]. Исключение из рациона любых видов мяса неизбежно приводит к ДЖ в организме. В свою очередь, гастроинтестинальная аллергия способствует снижению усвоения алиментарного железа как за счет дисбиоза кишечника, так и синдрома нарушенного всасывания вследствие эпителиопатии, обусловленной ДЖ. Немаловажную роль в развитии ДЖ играют и микроптери крови через слизистую обо-

лочку кишечника под влиянием белка коровьего молока.

Нарушение всасывания, нередко наблюдаемое у детей с аллергической патологией желудочно-кишечного тракта, может приводить к дефициту такого важнейшего микроэлемента, как цинк. Цинк принимает участие в процессе костеобразования, способствует синтезу коллагена I типа, входящего в органический матрикс кости [6]. Достаточная обеспеченность цинком снижает риск остеопороза, что особенно актуально у детей с тяжелым течением БА. При участии цинка происходит нормализация перекисного окисления липидов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов и иммуноглобулинов в сыворотке. Как показывает клинический опыт, недостаток цинка приводит к более тяжелому течению атопического дерматита (АД), в то время как ликвидация дефицита способствует ускорению достижения ремиссии заболевания. При дефиците цинка формируется равномерно супрессированный тип иммунного ответа, повышается распространенность и тяжесть воспалительных заболеваний желудка и 12-перстной кишки [7]. Существует мнение о целесообразности применения препаратов цинка при синдроме нарушенного кишечного всасывания, АД и остеопорозе [6]. Проведенные в Европе исследования показали, что даже при хорошо сбалансированном и разнообразном питании у детей раннего возраста имеется дефицит по большинству витаминов на 20–30% [8].

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует о необходимости использования витаминных и минеральных комплексов у детей с аллергической патологией. Однако их применение ограничивается боязнью педиатров и аллергологов развития аллергических реакций на препараты подобного рода, что, надо признать, имело место в определенных случаях. В данной ситуации пра-

вильнее не уходить от решения проблемы путем прекращения всякого использования витаминно-минеральных комплексов у детей с аллергией, а необходимо создавать гипоаллергенные, хорошо переносимые лекарственные формы и накапливать опыт их применения.

Нами изучалась эффективность и безопасность применения витаминного и минерального комплекса Витрум® Кидс у детей младшего возраста с аллергическими заболеваниями. В его состав входят жирорастворимые витамины А, D, Е, все витамины группы В, витамин С, а также кальций, магний, фосфор, железо, медь, цинк, йод, марганец, селен и хром. Выбор препарата определялся наличием в Витрум® Кидс всех упоминаемых выше витаминов, макро- и микроэлементов (кальция, витамина D, магния, цинка, железа, йода и селена), адекватная обеспеченность которыми имеет большое значение у детей с аллергическими заболеваниями. Предварительные исследования комплекса Витрум® Кидс у детей продемонстрировали отсутствие аллергических реакций при его применении у пациентов с аллергической патологией, что оценивалось клиническими и лабораторными (тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов) методами. Необходимо отметить, что в комплексе Витрум® Кидс не использовались в качестве подсластителей ксилит и аспартам, о применении которых идут дискуссии, а последний вообще запрещен ВОЗ у детей до 4 лет. Препарат Витрум® Кидс был представлен в форме жевательных таблеток.

Нами обследовано 50 детей с аллергическими заболеваниями, среди которых было 25 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет и 25 детей – от 5 до 8 лет. У 35 больных была диагностирована БА: у 9 – тяжелого, у 12 – среднетяжелого, у 14 – легкого течения; еще у 15 пациентов выявлен АД: в 4 случаях среднетяжелого и в 11 –

легкого течения. Аллергический ринит сочетался с БА у 19 (54%) обследованных. По результатам скарификационных кожных проб, проведенных у 35 пациентов, сенсibilизация к домашней пыли и клещам домашней пыли выявлялась в 15 (42%), эпидермальная (к шерсти кошки, собаки, кролика, морской свинки) – в 8 (14%), пыльцевая – в 11 (32%) случаях, поливалентная сенсibilизация регистрировалась у 13 (38%) детей. Уровень общего IgE был повышен у 36 (72%) пациентов, составляя в среднем $211 \pm 58,2$ МЕ/мл.

Препарат Витрум® Кидс использовали у всех пациентов в дозе 1 таблетка в сутки в течение 3 месяцев.

До приема препарата, через 1 месяц и после окончания применения комплекса проводили следующие исследования: 1) общий анализ крови; 2) биохимический анализ крови с определением уровней АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, кальция, фосфора, железа, магния; 3) Ig G, A, M и общий IgE в сыворотке крови; 4) УЗИ органов брюшной полости.

Перед применением комплекса Витрум® Кидс все пациенты находились в периоде ремиссии основного заболевания. Основными показаниями к назначению препарата являлись частые респираторные заболевания, сниженный уровень физического развития, клинические признаки недостатка цинка у детей с АД, гастроинтестинальные проявления аллергии, тяжелое течение БА с высоким риском остеопороза, соблюдение строгой гипоаллергенной диеты на фоне исключения большого количества продуктов.

По окончании приема Витрум® Кидс у 5 (10%) детей с исходно сниженным уровнем железа в сыворотке отмечалась его нормализация.

По всей группе пациентов статистически достоверного изменения уровня кальция в крови по окончании приема комплекса не отмечалось, но индивидуальный

анализ продемонстрировал повышение его концентрации у 34 (68%) детей. Это может косвенно свидетельствовать об усвоении минералов, входящих в состав комплекса.

Значительных колебаний концентрации фосфора, магния, общего и прямого билирубина и аминотрансфераз в крови в период применения Витрум® Кидс не было выявлено. По опросам родителей детей, хороший эффект лечения, проявлявшийся в снижении утомляемости, повышении аппетита и общего эмоционального тонуса, наблюдался у 38 (76%) пациентов. Индивидуальный анализ не выявил значимых изменений количества эозинофилов в периферической крови и концентрации IgE на протяжении приема Витрум® Кидс. Данные УЗИ брюшной полости косвенно свидетельствовали об отсутствии отрица-

тельного влияния препарата на органы пищеварения – достоверных изменений размеров и структуры паренхимы поджелудочной железы и печени не было отмечено.

Переносимость Витрум® Кидс у большинства детей была удовлетворительная. Лишь у 2 детей на прием препарата отмечались кожные проявления в виде гиперемии рваных пятен на туловище и усиление зуда кожи.

Таким образом, применение препарата Витрум® Кидс у детей от 2 до 8 лет с аллергическими заболеваниями способствовало существенному улучшению состояния детей. Оценки эффективности лечения, проводимые родителями ребенка и врачом, практически не отличались друг от друга и свидетельствовали о выраженном положительном воздействии пре-

парата. Переносимость препарата Витрум® Кидс хорошая, нежелательных явлений, требовавших отмены препарата, не было. За 3 месяца приема препарата из исследования не выбыло ни одного ребенка. Выраженность и длительность последствий препарата Витрум® Кидс будут оценены после завершения 3-месячного периода наблюдения.

Результаты исследования продемонстрировали хорошую эффективность и переносимость препарата у детей от 2 до 8 лет, а также перспективность использования данного поливитаминного и минерального комплекса у детей младшего возраста с аллергическими заболеваниями. У детей младшего возраста с аллергическими заболеваниями целесообразно использование комплекса Витрум® Кидс. ■

Список литературы

1. Субботина О.А., Субботина М.А., Саламатова С.А., Танасева М.Ю. // Педиатрия. – 2004. – №2. – С. 95–97.
2. Hartert T.V., Stokes Peebles R. // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2001. – Vol. 1. – P. 421–429.
3. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Юхтина Н.В. // Леч. врач. – 2004. – №3. – С. 22–27.
4. Воронцов И.М., Батырев М.И., Батырева Т.Ф. и др. «Питание грудных детей – новые данные и современные подходы». – М., 1998. – С. 42–74.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – Владимир, 1998. – 64 с.
6. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10, №16. – С. 730–732.
7. Федосеенко М.В., Шилиев Р.Р., Громова О.А. и др. // Вопр. совр. педиатрии. – 2003. – Т. 2, №6. – С. 67–71.
8. Тутельян В.А. Витамины: 99 вопросов и ответов. – М., 2000. – 47 с.

Впервые опубликовано в журнале «Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского», №83 (5), 2004 г., стр. 81–83.
<https://pediatrajournal.ru/archive?show=275§ion=1643>

ВАШ
РЕБЕНОК

VITRUM[®]
Kids PLUS

ВСЕГДА
В ПЛЮСЕ!

крепкий
ИММУНИТЕТ



АДАПТАЦИЯ
к детскому саду



гармоничное
РАЗВИТИЕ



ДЕТАМ

от 3-7
ЛЕТ



made in USA



японский кон-
троль качества



на рынке
витаминов



1 таблетка
в день

- ✓ **ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА** в сезон простуд
- ✓ **ДЛЯ ПРАВИЛЬНОГО** физического и интеллектуального развития
- ✓ **ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ОРГАНИЗМА** в период адаптации к детскому саду
- ✓ **ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕДОСТАТКА** важных витаминов и минералов

Рекомендации по применению ВИТРУМ® КИДС ПЛЮС: детям от 3 до 7 лет по 1 жевательной таблетке в день во время еды. Продолжительность приема – 2-3 недели. При необходимости прием можно повторить через месяц. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов продукта, нарушения углеводного обмена. Перед применением проконсультироваться с врачом-педиатром. Детям с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritionals, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA

www.vitrum-plus.kz

RU.77.99.11.003.E.003511.08.17 от 08.08.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@takeda.com



Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа



Л.В. Куценко, И.В. Зорин – д.м.н., профессор, А.А. Вялкова – д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, г. Оренбург

Одним из грозных осложнений сахарного диабета 1 типа является поражение почек. Современные скрининговые тесты позволяют выявлять диабетическую нефропатию только с 1-й клинической стадии – стадии микроальбуминурии, пропуская при этом начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина. Необходимо провести поиск доступных маркеров на ранней стадии поражения почек и создать алгоритм формирования групп риска по диабетической нефропатии.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, педиатрия, симпозиум, тубулоинтерстициальный фиброз, эндотелиальная дисфункция, уронефрология, эндокринология.

Pathogenetic mechanisms of nephropathy formation in type 1 diabetes mellitus

One of the terrible complications of type 1 diabetes is damage to kidneys. Modern screening tests can detect diabetic nephropathy only from the 1st clinical stage – the stage of microalbuminuria, omitting initial structural and functional disorders which develop long before the increase in albumin excretion. It is necessary to search for available markers of the early stage of kidney damage and to create an algorithm for the formation of risk groups for diabetic nephropathy.

Keywords: diabetic nephropathy (DNF), pediatric, tubulo-interstitial fibrosis, endothelial dysfunction, uronefrologiya, endocrinology.

В последние годы отмечается рост частоты вторичных болезней почек у детей, ассоциированных с нарушениями обмена веществ и другими эндокринными заболеваниями, которые имеют прогрессирующее течение с развитием хронической болезни почек (ХБП) и инвалидизацией пациентов уже в детском возрасте [1].

Сахарный диабет (СД) – одно из распространенных заболеваний детского возраста. В России зарегистрировано 2,3 млн. больных диабетом, из них 14 тыс. детей и 10 тыс. подростков. Тяжелые специфические осложнения СД приводят к снижению трудоспособности, ухудшению прогноза жизни больного и определили СД 1 типа как важнейшую медико-социальную и экономическую проблему современного общества [2]. Одним из грозных осложнений СД 1 типа является поражение почек.

Тревожным является факт гиподиагностики диабетической неф-

ропатии (ДН) в педиатрической практике [3].

Современные скрининговые тесты позволяют выявлять ДН только с 1-й клинической стадии – стадии микроальбуминурии (МАУ), пропуская при этом начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина [4].

Тубулоинтерстициальный фиброз – важный механизм утраты функциональной способности почек при СД, который предшествует гломерулосклерозу [5].

Повреждение тубулярного аппарата происходит на ранних этапах развития нефропатии, еще до появления явных клинических признаков, а нарушение функции эндотелия развивается задолго до возникновения структурных изменений в почках. Причем изменение параметров эндотелий-зависимой вазодилатации происходит параллельно с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и корре-

лирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления [6].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как центральное звено патогенеза многих хронических болезней [7].

Дисфункция эндотелия является интегральным маркером поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ), СД и метаболическом синдроме, и в первую очередь почек [8, 9].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических и пролиферативных веществ, которые синтезирует эндотелий, – с другой [10].

Основные факторы, активирующие эндотелиальные клетки [11]:

- изменение скорости кровотока;
- тромбоцитарные факторы;

- гормоны и медиаторы (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II (АТ II));
- гипоксия.

Маркерами ЭД считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора пламиногена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и др. [12].

Эндотелиальная дисфункция предшествует развитию клинических проявлений заболеваний, в том числе и поражения почек, поэтому оценка функций эндотелия имеет большое диагностическое и прогностическое значение [7].

При СД 1 типа гипергликемия индуцирует неферментное гликирование белков, окислительный стресс, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов, вызывающих повреждение почек на уровне клетки. Это ведет к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса, предшествующих таким необратимым изменениям, как гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [6]. Одним из основных механизмов развития и прогрессирования ДН считают внутриклубочковую гиперфильтрацию и гипертензию, которая является ведущим гемодинамическим фактором прогрессирования ДН [13]. Этот механизм активизируется хронической гипергликемией, вызывая вначале функциональные, а затем структурные изменения в почках, протекающие латентно и приводящие к появлению МАУ. Основными пусковыми механизмами появления МАУ помимо гипергликемии являются эндотелиальная дисфункция и клубочковая гиперфильтрация. Повышение внутриклубочкового давления происходит по причине сужения выносящей артериолы в результате непосредственного влия-

ния на эндотелий сосудов или гиперактивации симпатической нервной системы. В результате данных изменений наблюдается усиление процессов фильтрации – гиперфильтрация – и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу [14]. Микроальбуминурия является доказанным высокочувствительным маркером прогностически неблагоприятного поражения почек, а также отражает наличие ЭД. Появление МАУ свидетельствует о наличии склероза не менее 20–25% нефронов, а прогрессирование до стадии протеинурии – о потере 50–70% клубочков, что указывает на необратимое поражение почек, что резко снижает эффективность проводимой терапии, а прогрессивное снижение фильтрационной функции почек становится неизбежным [15].

Длительное воздействие гипергликемии и мощного гемодинамического удара («shear stress») инициирует механическое раздражение прилежащих структур клубочка, что способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума, начальным склеротическим процессам, нарушению архитектоники и проницаемости базальной мембраны клубочка [16].

Гемодинамический удар способен сам приводить к повышению экспрессии эндотелиальными клетками некоторых вазоактивных молекул с преимущественно вазоконстрикторным действием – ангиотензина II, эндотелина-1, молекул адгезии (VCAM-1), компонентов эндотелий-зависимого звена гемостаза – PAI-1 (ингибитора активатора пламиногена типа 1) [17]. Наряду с этим в почках снижается активность коллагенолитических ферментов. В итоге происходит избыточная аккумуляция коллагена, которая становится ключевым звеном в развитии диабетического нефросклероза.

Внутриклубочковая гиперфильтрация запускает компенсаторный каскад активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон» (РААС), которая вносит свой дальнейший вклад в прогрессирование функциональных и гемодинамических нарушений в почках [18].

Механизмы патогенного действия ангиотензина II (АТ II) при СД обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. В почках АТ II вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозированию и фиброзированию почечной ткани опосредованно через выброс цитокинов и факторов роста [6].

АТ II, в том числе его локально-почечный пул, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста β 1, которые способствуют нарастанию макрофагальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза и в итоге – прогрессированию гломерулосклероза. Кроме того, АТ II непосредственно увеличивает проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию протеинурии. Вызывая спазм преимущественно выносящей артериолы, АТ II обуславливает повышение внутриклубочкового давления и увеличение градиента почечного транскапиллярного давления. Спазм клубочковых артерий может приводить к перераспределению крови в почке: увеличивается шунтирование ее в сосуды почечных пирамид, что ведет к частичной ишемии структур почечной коры [19].

АГ играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же, как и в развитии макроваскулярной патологии. По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов снижается и возрастает роль гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия) [6].

В исследованиях последних лет установлено прямое повреждающее действие на структуру почечной ткани и эндотелий сосудов почек гиперхолестеринемии, атерогенных фракций липидов, липидных медиаторов (простагландинов), цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины-1, -6, -8 [19, 20].

ФНО- α , являясь одним из ключевых провоспалительных факторов, стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза эндотелина-1 в мезангиальных клетках почек и активацией процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [21].

Также известно, что мезангиальные клетки почечных клубочков имеют рецепторы к липопротеидам низкой плотности, что в условиях гиперлипидемии способствует их накоплению, в том числе и окисленных форм. Окисленные формы вызывают повреждение белков клеточной стенки. В результате активации протеолитических систем мезангий инфильтрируется макрофагами и мононуклеарами, выделяющиеся при этом факторы роста и цитокины вызывают увеличение продукции компонентов мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны клубочков (БМК). Липопротеиды, отложившиеся в почечной ткани, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны БМК, нейтрализуя заряд и повышая ее проницаемость. Происходит снижение активности NO-синтазы, уменьшение синтеза простаглицина, что приводит к повышению выработки эндотелием сосудов вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1, тромбоксан A2), нарушается сосудодвигательная функция эндотелия [22, 23].

Установлена роль влияния липидов в биологии подоцитов. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям, что называется подоцитопатиями. Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от БМК со слущиванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (неффрина, подоцина и др.), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подо-

цитопения). В настоящее время установлено, что феномен сглаживания ножек отростков представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора. Неффрин-трансмембранный белок, участвующий в связывании с актиновым цитоскелетом подоцитов, с другой стороны, через взаимодействие экстрацеллюлярных доменов между собой – в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы. При целостности пор через барьер не могут пройти крупные белковые молекулы, например, сывороточный альбумин [24–26]. Усиливающаяся в результате этих повреждений фильтрация белка в свою очередь может приводить к избыточной секреции эпителием проксимальных канальцев специфического почечного фактора фиброза MCP-1, экспрессия которого индуцируется гипергликемией. MCP-1 вызывает усугубление процессов воспаления и фиброза в почечных канальцах и интерстиции. Усиленная экскреция неффрина с мочой позволяет судить о подоцитопатии [24, 25].

В патогенезе ЭД при СД играют роль факторы прогрессирования ДН (гипергликемия, дислипидемия, внутриклубочковая гипертензия и цитокины), которые вызывают глубокое повреждение сосудистого эндотелия и приводят к выбросу «медиаторов» повреждения (ангиотензины, эндотелины, цитокины, С-реактивный белок, ФНО и др.), способствуя инициации и прогрессированию диабетических микроангиопатий [27].

Тем не менее развитие ДН далеко не всегда зависит от уровня компенсации углеводного обмена и длительности СД, что позволило предположить существование генетических факторов, обуславливающих ту или иную степень чувствительности сосудов почек к воздействию метаболических и гемодинамических нарушений [28].

В настоящее время основным подходом в изучении генетической предрасположенности к диабетическим ангиопатиям является использование полиморфных маркеров,

сцепленных с различными генами-кандидатами (гены, продукты экспрессии которых могут прямо или косвенно участвовать в развитии патологии) [29, 30].

Известно, что в патогенезе ДН важнейшую роль играет баланс между активностью прессорной ренин-ангиотензиновой системы [31, 32] и депрессорной системы синтеза NO [33].

Таким образом, интерес представляют генетические детерминанты РААС. Среди последних немало внимания уделено гену ангиотензин I превращающего фермента, в том числе его инсерционно-делеционному полиморфному маркеру. Под действием этого фермента происходят образование ангиотензина II – наиболее активного сосудосуживающего пептида, и деградация брадикинина – важного сосудорасширяющего фактора [34].

К наследственным факторам, прямым или косвенным образом формирующим генетическую предрасположенность к данной патологии, относится ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Некоторые авторы рассматривают потенциальную роль этого гена как фактор риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки окиси азота [35].

Тем не менее, ведущую роль в прогрессировании ДН до терминальных стадий играют гемодинамические факторы (артериальная гипертензия), в то время как роль метаболических и генетических факторов в прогрессировании ДН ослабевает [28].

Своевременная диагностика ДН на ранних стадиях у больных СД представляет собой очень важную задачу. Необходим поиск доступных маркеров ранней стадии поражения почек и создание алгоритма формирования групп риска диабетической нефропатии [36].

Для пациентов, заболевших диабетом в детском возрасте, эта проблема наиболее актуальна, так как у детей СД 1 типа протекает лабильно, с частыми декомпенсациями, что может способствовать более ранне-

му развитию осложнений, в том числе и ДН [37].

Установлено, что патология почек при СД 1 типа у детей формируется на фоне нарушений углеводного и липидного обмена, изменений внутривисцеральной гемодинамики, гиперлептинемии и инфицированности мочевой системы патогенной урофлорой [38].

В развитии тубулоинтерстициального повреждения почек определена роль сложных процессов межклеточных взаимодействий, которые активизируются под влиянием иммунных и неиммунных факторов [6].

Таким образом, необходимо комплексное клинико-лабораторное обследование больных сахар-

ным диабетом 1 типа с применением молекулярно-биологических технологий с целью профилактики развития ДН наряду с оценкой метаболических показателей (гипергликемия, дислипидемия) и гемодинамических (артериальная гипертензия), маркеров ЭД, а также генетических факторов риска ДН [28]. ■

Список литературы

1. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». – Оренбург, 2010. – С. 63–75.
2. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шахмалова М.Ш., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении // Сахарный диабет. – 2005. – №3. – С. 22–25.
3. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: фатальное или предотвратимое осложнение? // Рус. мед. журнал. – 2007. – №3.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 482.
5. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефтортова И.И., Ситкин И.И., Ильин А.В., Арбузова М.И., Гончаров Н.П., Кацця Г.В., Александров А.А., Кухаренко С.С., Шестакова М.В., Дедов И.И. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 134–141.
6. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Клефтортова И.И., Сухарева О.Ю., Викулова О.К., Зайцева Н.В., Мартынов С.А., Кварацхелия М.В., Тарасов Е.В., Трубицына Н.П. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 81–88.
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №4. – С. 659–665.
8. Кочуева М.Н., Гаврилюк В.А. Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2014. – №1. – С. 43–50.
9. Sharma K. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 1645–1656.
10. Группа компаний «БиоХимМак». Маркеры дисфункции эндотелия. В кн.: Каталог Группы компаний «БиоХимМак». – М., 2005. – С. 49–50.
11. Dzau V., Bernstein K., Celermajer D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data // Am J. Cardiol. – 200. – Vol. 88 (suppl. L). – P. 1–20.
12. Конюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Журнал ГрГМУ. – 2010. – №2. – С. 149–151.
13. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации // Клиническая нефрология. – 2009. – №3. – С. 35–42.
14. McCullough P.A., Li S., Jurkovitz C.T. et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality // Am Heart J. – 2008. – Vol. 156. – P. 277–283.
15. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение // Сахарный диабет. – 2008. – №2. – С. 4–7.
16. Brenner B.M., Hostetter T., Humes H.D. Molecular basis of proteinuria of glomerular origin // N. Engl. J. Med. – 1978. – №298. – P. 826–833.
17. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19 G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением // Арт. гипертенз. – 2009. – №4. – С. 440–444.
18. Garrido A.M., Griendling K.K. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2009. – Vol. 302, №2. – P. 148–158.
19. Wiecek A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – №17. – P. 191–195.
20. Николаева С.Н., Лебедева Е.Н., Вялкова А.А. и др. Клиническая оценка уровня лептина и инсулина в крови у детей с ожирением // Совр. вопр. педиатрии. – 2007. – С. 485–486.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №6, 2018 г., стр. 58–61.

Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток в педиатрической практике



Г.Т. Мырзабекова – д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии
Казакский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы

Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрической практике классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал. Однако в современной антибактериальной терапии существуют проблемы, среди которых одна из основных – нерациональное использование антибиотиков, что, в свою очередь, является главной причиной появления и распространения резистентных штаммов бактериальных возбудителей заболеваний.

Вторичная (приобретённая) резистентность микроорганизмов к антибиотикам – ключевая проблема терапии инфекций в XXI в. Именно она главным образом препятствует эффективному лечению пациентов с бактериальными инфекциями, способствует формированию хронических, рецидивирующих инфекций. В наибольшей степени проблема резистентности актуальна для стационаров (устойчивость возбудителей госпитальных инфекций к антимикробным препаратам), но она становится все более значимой и в амбулаторных условиях [17, 18]. Распространение штаммов, устойчивых к основным классам антибиотиков, наблюдается в глобальном масштабе. К основным причинам, способствующим развитию антибиотикорезистентности микробов, относят следующие [17, 18, 19]:

1. Нерациональное использование антимикробных препаратов (АМП): неправильный их выбор и неправильное комбинирование, необоснованное назначение для лечения вирусных и лёгких бактериальных инфекций; необоснованное применение

АМП широкого спектра в ситуациях, когда могут эффективно использоваться АМП с узким спектром действия;

2. Неадекватный режим дозирования (недостаточные дозы, нарушение кратности введения и длительности приёма);

3. Низкий уровень инфекционного контроля (дефекты в его организации и проведении);

4. Широкое использование АМП в пищевой и парфюмерной промышленности, в сельском хозяйстве и ветеринарии;

5. Свободная безрецептурная продажа АМП в аптечной сети.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение [69]. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьёзную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира. В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное

значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции ее распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия. На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 года в г. Тбилиси, были приняты основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.

2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения

антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.

3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.

4. В качестве основы для создания Евразийских клинических рекомендаций следует использовать практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 г. с изменениями и дополнениями, которые были обсуждены на заседании Евразийского экспертного совета.

В результате совещаний экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. была утверждена новая редакция клинических рекомендаций. В последней редакции рекомендаций был сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией [69]:

1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деление препаратов на средства выбора и альтернативные.

2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только

двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтительность джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированного в ряде исследований повышения риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком.

3. Назначение антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микробиологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *S. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулеза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Food and Drug Administration (США), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных

путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчеркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов.

5. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчеркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности.

Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в форме диспергируемых таблеток. Для перорального препарата важна и быстрота всасывания в кишечнике, что обеспечивает пик его концентрации в крови и, соответственно, более высокую концентрацию в тканях. ВОЗ с 2007 г. в своем списке необходимых лекарственных средств «Essential medicines» приводит следующую фразу: «применение лекарственной формы (ЛФ) «Таблетка Диспергируемая» удобно у детей и лиц пожилого возраста». Следует учитывать, что ВОЗ обеспечивает интересы не столько развитых, сколько развивающихся стран. В случае с антибиотиками небольшое повышение затрат на совершенную лекарственную форму не имеет значения, главное – неизмен-

ное качество, стабильность при хранении и использовании и удобство применения. Развитие технологий производства позволило создать специальные ЛФ антибактериальных препаратов, которые при растворении в воде образуют суспензию.

Главный принцип технологии «Солютаб» – это контролируемое высвобождение препарата за счет микрочастиц, которые состоят из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем. После проглатывания целой или растворенной таблетки «Солютаб» начинается ее контролируемое высвобождение: через 10–30 с. микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке и начинают высвобождение лекарственного вещества (ЛВ). Процесс высвобождения ЛВ в желудке зависит от скорости проникновения воды в микрочастицы. Полное высвобождение активного вещества происходит при достижении препаратом «окна абсорбции», т.е. двенадцатиперстной кишки. Это обеспечивает постоянную и максимальную биодоступность и отсутствие остаточной концентрации в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). По такой технологии изготовлены многие лекарственные формы антибиотиков.

Принципиальным отличием формы Солютаб является заключение активного вещества в микрогранулы, что защищает его от неблагоприятного воздействия кислот и ферментов в желудке. Таблетка начинает

распадаться на микрогранулы либо при ее диспергировании, либо под воздействием кислотной среды желудка, это занимает 10–30 с., причем высвобождаются они быстро и равномерно. Отсроченное во времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества в желудке, так что именно микрогранулы позволяют доставить его в зону «окна абсорбции» – двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки, щелочная среда которых способствует их высвобождению из микрогранул. Таким образом, действующее вещество высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это обеспечивает устойчивую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки Солютаб и гарантирует как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что диспергируемая лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций, в частности развитие диареи и диспепсических расстройств. Контролируемое высвобождение активного

вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает приверженность пациентов лечению. Из состава наполнителей таблеток Солютаб исключены сахар, глютен, распространенные аллергены, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией [24, 25].

К недостаткам сиропов и суспензий как жидких лекарственных форм относится необходимость маскировать неприятный вкус активного вещества очень сладким наполнителем, иногда с резким запахом и так называемым послевкусием. Добавление фруктовых или ягодных экстрактов может вызывать аллергические реакции. Сиропы и суспензии в разведенном виде имеют ограниченный срок хранения из-за нестабильности активных компонентов, и приготовленную больным суспензию часто приходится хранить в холодильнике [31].

Сравнение с амоксициллином в форме порошка для приготовления раствора показало преимущество формы Солютаб в отношении длительности сохранения в крови уровня концентрации выше минимальной подавляющей концентрации для микроорганизмов со сниженной чувствительностью к препарату [26].

При подозрении на заболевание, вызванное *H. influenzae*, рекомендуется использовать цефиксим – цефалоспорин III поколения с выраженной антигемофильной активностью. А в группах риска по устойчивости *H. influenzae* рекоменду-

Таблица 1. Антимикробные препараты, изготовленные по технологии «Солютаб»

Торговое название лекарственного вещества	Фармакотерапевтическая группа	Активное вещество
Флемоксин Солютаб	Пенициллин широкого спектра действия	Амоксициллин
Флемоклав Солютаб	Пенициллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат
Юнидокс Солютаб	Тетрациклин	Доксициклин
Вильпрафен Солютаб	Макролид	Джозамицин
Супракс Солютаб	Цефалоспорин третьего поколения	Цефиксим

ется использовать амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой (или ее солью) в соотношении 4:1–7:1, которая ингибирует β-лактамазы устойчивого микроорганизма, лишая его защиты. Поэтому у детей, ранее леченных антибиотиками, при отите, синусите, пневмонии (особенно у детей до 5 лет, у которых вероятно этиологическая роль *H. influenzae*) назначение защищенного препарата – необходимая страховка от неэффективности терапии амоксициллином [24].

Наличие ингибитора β-лактамаз в составе амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, делает его активным в отношении анаэробов, что предопределяет применение препарата при инфекциях в полости рта, синуситах, при абсцессах легкого и эмпиеме плевры. Исследование биоэквивалентности амоксициллина в форме Солютаб, принимаемого в виде таблетки или диспергированного в воде, оригинальному препарату амоксициллина/клавуланата в виде покрытой оболочкой таблетки показало, что максимальная концентрация клавулановой кислоты и площадь под кривой концентрации при приеме диспергируемых таблеток Солютаб имели меньшую вариабельность, чем у оригинального препарата амоксициллина/клавуланата, что свидетельствует о более стабильном всасывании и лучшей защите амоксициллина [24].

Для лечения респираторных заболеваний, вызванных внутриклеточными атипичными возбудителями – микоплазмой (*M. pneumoniae*) и хламидиями (*C. pneumoniae*), препаратами выбора являются макролиды – оральные препараты трех поколений. Макролиды активны и в отношении пневмококков. Однако в некоторых регионах 10–15% штаммов *S. pneumoniae* выработали устойчивость к 14-членным макролидам (эритромицину, рокситромицину, кларитромицину) и 15-членному азитромицину; в то же время *S. pneumoniae* в 2–4 раза реже вырабатывают устойчивость к

Таблица 2. Основные сравнительные характеристики обычных и растворимых пероральных лекарственных форм антибиотиков

Характеристика	Обычная форма	Форма «Солютаб»
Фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> Для растворения оболочки требуется определенное время; неоднородность высвобождающихся частиц ЛВ; концентрации в крови; непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке ЖКТ, вариабельность полноты всасывания. 	Большая площадь поверхности всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови, стабильная полнота всасывания.
Воздействие на кишечник	Большая остаточная концентрация ЛВ в кишечнике, способствующая неблагоприятному воздействию на его микрофлору	Минимальное воздействие на микрофлору кишечника
Применение в педиатрии	Трудности при проглатывании у детей младшего возраста; необходимость создания дополнительной детской ЛФ (суспензии, сиропы)	Можно использовать у взрослых и детей; таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде

Обозначения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЛВ – лекарственное вещество (Мухина М.А., 2012).

16-членным макролидам благодаря способности последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий [28, 29, 30]. К этой группе, в частности, относится джозамицин, единственная форма которого, Вильпрафен Солютаб, зарегистрирована в Республике Казахстан.

Приведенные данные показывают, что линейка антибактериальных препаратов Солютаб в значительной мере перекрывает потребности в антибиотиках для лечения основной массы распространенных бактериальных инфекций как у взрослых, так и у детей. При несомненном удобстве приема и дозирования, благоприятном профиле безопасности эти препараты обладают и дополнительными преимуществами в отношении как фармакокинетических свойств, так и низкой частоты развития к ним устойчивости микроорганизмов.

Таким образом, отличие диспергируемых таблеток в форме Солютаб от традиционных лекарственных препаратов (капсул, суспензий, таблеток) основано на 7 инновационных технологиях:

1. Для производства антибиотиков Солютаб используются субстанции высокого качества, соответствующие стандартам Европейской фармакопеи;

2. Запатентованная технология гранулирования: действующее вещество заключено в кислотоустойчивые гранулы, из которых формируется таблетка. Только под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка Солютаб начинает распадаться на гранулы. Это позволяет при необходимости приготовить суспензию непосредственно перед употреблением;

3. Полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке (в «окне абсорбции»), приводящее к тому, что в кишечнике его практически не остается. Соответственно, существенно уменьшается раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника и не угнетается жизнедеятельность нормальной микрофлоры кишечника;

4. Технология контролируемого высвобождения активного вещества. После проглатывания или растворения в жидкости таблетки Солютаб начинается быстрое и равномерное высвобождение гранул. Поскольку высвобождение действующего вещества из гранул происходит только в тонком кишечнике, воздействие активного вещества на вкусовые рецепторы в полости рта исключается, что снижает неприятные ощущения от приема ле-

карства у больного. Контролируемое высвобождение обеспечивает практически полное всасывание компонентов и маскировку вкуса, что повышает готовность пациентов к лечению;

5. Минимальное количество наполнителя. Сахар и глютен не используются в качестве наполнителей, поэтому антибиотики Солютаб подходят взрослым и детям, а также пациентам с сахарным диабетом или глютеновой энтеропатией;

6. Технология контролируемого распада Солютаб исключает возможность подделки и гарантирует уверенность в качестве препарата.

7. Качество ароматизаторов, входящих в состав таблеток Солютаб, соответствует требованиям Европейской фармакопеи. Такую «удобную» таблетку в зависимости от ситуации и личных предпочтений пациента можно проглотить целиком или растворить в воде – при этом образуется суспензия с приятным вкусом. ■

Список литературы

1. Крамарев С.А. Антибактериальная терапия ОРВИ у детей // Здоров'я України. – 2014. – №2 (29). – С. 52.
2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study [Text] // Ann. Fam. Med. – 2013. – 11 (2). – 165–72.
3. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2014.
4. Гучев И.А., Здоровье Казахстана, 2012. info@health-kz.com
5. Pora G., Gafitanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2003. – 107. – 337–342.
6. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата // Фарматека. – 2005. – №12.
7. Жерносок В.Ф. Новые возможности применения инновационной лекарственной формы антибиотиков солютаб в лечении острых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях // Рецепт. – 2009. – №6. – С. 52–60.
8. Серeda E.B., Катосова Л.К. Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/Клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей. // Трудный пациент. – №5. – Том 8. – 2010. – С. 6–11.
9. Майданник В.Г. Современные макролиды (Фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение). – К.: Фарм Арт, 2002; 296.
10. Sauer mann R., Gatringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J. Antimicrob Chemother. – 2003; 51 (1): 53–57.
11. Klugman K., Moser W. MIC-testing of 40 multi-resistant (erythromycin and penicillin) strains of streptococcus pneumoniae and 40 erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates against 6 different macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and tetracyclines. Lisbon, 1996: abstr. 3.01.
12. Karthein J., Spohr M., Traub W.H. Josamycin: interpretation of inhibition zones with the Bauer-Kirby agar disc diffusion test as compared with erythromycin. Chemother. – 1986; 32: 336–343.
13. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., editors. Churchill Livingstone. New York, etc. – 1997; P. 377–393.
14. Labro M.T., El Benna J., Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. J. Antimicrob. Chemother. – 1993; 31 (Suppl C): 51–64.
15. Periti P., Mazzei T., Mini E. et al. Clinical pharmacokinetics properties of the macrolide antibiotics: effect of age and various pathophysiological states. Clin. Pharmacokinet. – 1989; 16: 193–214.
16. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. Педиатрия. – 2011; 90 (5): 125–128.
17. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // РМЖ. – 1998. – Т. 11 (6). – С. 717–725.
18. Чемоданов В.В. Новая эра – новые стандарты назначения антибиотиков // Практика педиатра. – 2004. – №12. – С. 18–21.
19. Туровский А.Б., Карюк Ю.А., Кондрашина В.В. Антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов // Клини- цист. – 2013. – № 3–4. – С. 98–103.
20. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбула- торной практике // Лечащий врач. – 2003. – №8. – С. 1–8.
21. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор antimicrobных препаратов в оториноларингологии // Consilium Medicum. – 2002. – 3. – №8. – С. 352–357.
22. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future // Diagn Microbiol Inf Dis. – 1996. – Vol. 25. – P. 213–217.
23. Woodnutt G., Berry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against ex-

Флемоксин Соллютаб®

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

Торговое название Флемоксин Соллютаб®

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 мандариновый, 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 ($t > \text{МПК}$), 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 (эффлюкс) 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 Соллютаб® предназначен только для приема внутрь. Применение Флемоксина Соллютаб® не зависит от приема пищи.

Таблетки Флемоксин Соллютаб® 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 Соллютаб® 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	
Острый пиелонефрит	При тяжелых инфекциях 750 мг – 1 г каждые 8 часов
Дентальный абсцесс с распространяющимся целлюлитом	
Острый цистит	Для лечения острого цистита возможен прием по 3 г два раза в сутки
Острый средний отит	500 мг каждые 8 часов или 750 мг – 1 г каждые 12 часов
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	
Обострение хронического бронхита	При тяжелых инфекциях 750 мг – 1 г каждые 8 часов в течение 10 дней
Внебольничная пневмония	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Тифоидная и паратифоидная лихорадка	500 мг – 2 г каждые 8 часов
Инфекции протезированных суставов	500 мг – 1 г каждые 8 часов
Профилактика эндокардита	2 г перорально, однократная доза за 30–60 минут до процедуры
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	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
Болезнь Лайма	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

* Следует принимать во внимание официальные клинические руководства для каждого из показаний.

Дети <40 кг

Допускается лечение детей таблетками Флемоксин Соллютаб®. 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	20–90 мг/кг/сутки, разделенные на несколько приёмов
Острый цистит	
Острый пиелонефрит	40–90 мг/кг/сутки, разделенные на несколько приёмов*
Дентальный абсцесс с распространяющимся целлюлитом	
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	100 мг/кг/сутки, разделенные на три приёма
Тифоидная и паратифоидная лихорадка	
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 коррективке отсутствует	Необходимость в коррективке 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.

Приём 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. Максимум 500 мг амоксициллина в сутки.

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, анафилактика, сывороточная 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 гнойничковая 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-лактамы антибиотик (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы)

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 коррективка 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-лактамы 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 принимать 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 пустулеза (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.

Чрезмерный 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 кроветворную 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 коррективка 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 диатностические 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 сенсибилизации 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 применяют 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

- perimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumonia* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43. – P. 29–34.
24. Карпов О.И. Флемоклав Соллютаб[®] – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита // *Клин. фармакол. и терапия*. – 2006. – №15 (4). – С. 1–4.
 25. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Соллютаб // *Врач*. – 2007. – №3. – С. 1–4.
 26. Зверьков Ю.Б., Лалишенцев А.А., Липатова И.С. и др. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. – 2009. – №11 (3). – С. 211–17.
 27. Егорова О.А., Карпова Е.П., Владимиров С.Н., Неретина А.Ф. Растворимая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата: эффективность и безопасность при остром среднем отите у детей. *Consilium medicum* // *Болезни органов дыхания*. – 2008. – Т. 10. – №1. – С. 6–10.
 28. Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н. и др. Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковом тонзиллите у детей: предварительные результаты российского многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. и противомикроб. химиотерапия*. – 2009. – №11 (2). – С. 21.
 29. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // *Клин. фармакол. и терапия*. – 2005. – №14 (4). – С. 1–4.
 30. Спичак Т.В. Эффективность джозамицина при острых респираторных инфекциях у детей // *Consilium medicum*. – 2009. – №4. – С. 30–33.
 31. Большот Ю.К. Критерии диагностики и выбора стартовой антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей согласно современным стандартам. *Журнал Здоровье ребенка*. – 1 (69). – 2016.
 32. Карпов О.И., Рязанцева С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // *Детские инфекции*. – 2006; 3: 57–60.
 33. Cortvriendt W Retal. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung*. – 1987; 37 (8): 977–9.12.
 34. Моисеев С.В. Роль амоксициллина в лечении распространенных внебольничных инфекций. *Клин. фармакология и терапия*. – 2006; 15 (1): 1–4.
 35. Payne D.J., Cramp R., Winstanley D. Comparative activities of clavulanic acid, Sulbactam and tazobactam against clinically important beta – lactamases // *Antimicrob Agent and Chemother*. – 1994; 4: 764–772.
 36. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищённые аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов // *РМЖ*. – 2007; 15.
 37. Sourgens H., Stenbrede H., Verschcor J.S. et.al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet // *Int. Clin. Pharmacol. Ther*. – 2001; 39: 75–82.
 38. Sanz E., Hernandez M.A., Kumari M. et. al. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria) // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2004; 60: 1: 37–43.
 39. Середа Е.В., Катосова Л.К. Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/Клавуланата (Флемоклав Соллютаб) при болезнях органов дыхания у детей. // *Трудный пациент*. – №5. – Том 8. – 2010. – С. 6–11.
 40. Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. и др. Совершенствование антибактериальной терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей // *Детские инфекции*. – 2006. – №3. – С. 55–59.
 41. Бережной В.В. Опыт применения антибиотика Флемоксин Соллютаб в амбулаторном лечении детей с инфекциями ЛОР-органов и бронхолегочной системы. // *Здоровье Украины*. – 2003. – №70. Режим доступа: <http://www.healthua.org/archives/health/182.html>
 42. Таточенко В.К. Флемоксин Соллютаб – оптимальная форма амоксициллина [Текст] // *Детский доктор*. – 2001. – №1. – С. 42–44.
 43. Юлиш Е.И. Антибиотикотерапия при острых бактериальных поражениях респираторного тракта у детей в амбулаторной практике // *Здоровье ребенка*. – №5 (48). – 2013. – С. 107–110.
 44. Середа Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспорины III поколения цефиксима (супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей. – *Ж. Лечащий врач*. – 2004. – №1.
 45. Богомильский М.Р., Балясинская Т.Л., Лазаревич А.А., Ланда Р.И. Значение пероральной антибактериальной терапии в лечении заболеваний ЛОР-органов у детей // *Consilium medicum*. – 2005. – №7 (1). – С. 3–5.
 46. Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов // *Consilium medicum*. *Педиатрия*. – 2007. – №1. – С. 30–32.
 47. Rodriguez W.J., Khan W., Sait T., Chhabra O.P., Bell T.A., Akram S., Kohlbrenner V.M. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study // *Pediatr Infect Dis J*. – 1993. – Vol. 12 (1). – P. 70–74.
 48. Середа Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспорины III поколения цефиксима (супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей // *Леч. врач*. – 2004. – №1. – С. 78–79.

49. Amir J., Harel L., Eidlitz-Markus T., Varsano I. Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin/clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia // *Clin Pediatr (Phila)*. – 1996. – Vol. 35 (12). – P. 629–633.
50. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M., Kearney D.H., Reynolds E.A., Ruley J., Janosky J.E. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104 (1 Pt. 1). – P. 79–86.
51. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007 (4). CD003772.
52. Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y., Rachmel A., Garty B.Z., Samra Z., Varsano I., Nitzan M. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis // *J. Pediatr*. – 1993. – Vol. 123 (5). – P. 817–821.
53. Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности // *PMЖ*. – 2013. – №3. – С. 147.
54. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник*. – 2007. (Электронный ресурс). URL: <http://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/4036.html>
55. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial // *J. Antimicrob Chemother*. – 2007. – Vol. 59 (3). – P. 531–536.
56. Pechère J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey // *Int J. Antimicrob Agents*. – 2007. – Vol. 29 (3). – P. 245–253.
57. Infectious Diseases. Jonathan Cohen, Steven M. Opal Elsevier Ltd., 2010. Chapter 135. – P. 1361–1365.
58. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Раздел II. Характеристика отдельных препаратов: 16-членные макролиды.
59. Xiugong Gao, Radharaman Ray, Yan Xiao, Keiko Ishida, Prabhati Ray. Macrolide antibiotics improve chemotactic and phagocytic capacity as well as reduce inflammation in sulfur mustard-exposed monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2010; 23: 97–106.
60. Morrison W. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2007; 26 (2): 186–188.
61. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010; 12–24: 1–13.
62. Сивая О.В. Устное сообщение, 2012.
63. Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. Porter H., Bourrillon A., Lucht F. et al. *Arch Pediatr*. – 2001; 8 (7): 700–6.
64. Дорохова Н.Ф., Катосова Л.К., Зейгарник М.В. и др. Применение вильпрафена (джозамицина) у детей с респираторными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 2001; 46 (1): 55–56.
65. Hoppe J.E., Naug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (Part II). *Infection*. – 1988; 16 (3): 148–152.
66. Майданник В.Г. Применение джозамицина в педиатрической практике. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. Июль/август 2012 г. – Том 2. – №1. – С. 112–123.
67. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Знаменская А.А., с соавт. Место джозамицина в лечении заболеваний респираторного тракта у детей. – *Ж. Детские инфекции*. – 2010. – №4. – С. 41–46.
68. Georgopoulos A., Vuxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? *Antibiotika monitor* 2004; http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1.htm
69. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Евразийские клинические рекомендации*. Под. ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2016. – 146 с.

Инфекция нижних дыхательных путей цитомегаловирусной и респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у ребенка с бронхолегочной дисплазией: клиническое наблюдение

Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика и исходы гнойной деструктивной пневмонии у детей

М.А. Жесткова, П.А. Фролов, П.А. Шорохова, С.И. Аре, А.В. Харьков, И.В. Коваленко, Д.Ю. Овсянников, А.Б. Малахов

Пневмония – одна из наиболее частых причин госпитализации в педиатрической практике [1]. Большинство бактериальных пневмоний у детей разрешается при терапии антибактериальными препаратами в течение 7–10 дней, однако некоторые случаи сопровождаются развитием гнойной деструктивной пневмонии (ГДП, синонимы: бактериальная деструкция легких, некротизирующая пневмония), т.е. у пациентов появляются те или иные легочные осложнения пневмонии [2]. Согласно последним исследованиям как в России, так и за рубежом за последние годы отмечается возрастание частоты ГДП, особенно у детей от 1 до 3 лет [1, 3–5]. При отсутствии положительной динамики на фоне проведения парентеральной антибактериальной терапии в течение более 48 ч. у пациентов резко возрастает риск ГДП [6].

ГДП носит полиэтиологический характер; согласно последним исследованиям, лидирующим этиологическим фактором у детей является *Streptococcus pneumoniae* [2]. С меньшей частотой при бактериологическом исследовании обнаруживаются *Staphylococcus aureus* (в том числе метициллин-резистентный), *Streptococcus pyogenes*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [5].

В основе ГДП лежит гнойное расплавление легочной паренхимы, либо плевры, либо их сочетанное поражение [7]. Деструкция легочной ткани может протекать с плевральными (пиоторакс и пиопневмоторакс) и внутрилегочными (лобиты, абсцессы, буллы) осложнениями.

Клинически ГДП протекает тяжелее в сравнении с неосложненной пневмонией. Однако на ранних стадиях их клинические проявления могут быть сопоставимы, в обоих случаях регистрируются

лихорадка, кашель, боли в грудной клетке. Вместе с тем, помимо данных симптомов, у детей с ГДП чаще отмечаются гипоксемия, признаки дыхательной недостаточности, высокий риск развития септических осложнений [8].

Основным методом диагностики ГДП был и остается рентгенологический [1]. Рентгенография при этом считается более безопасной и доступной методикой. Вместе с тем компьютерная томография органов грудной клетки является более чувствительным методом, который позволяет выявить на ранних этапах изменение архитектоники легочной ткани, множественные тонкостенные полости небольших размеров [9, 10].

Ведущим методом лечения ГДП является антибиотикотерапия, предпочтительно парентеральное введение препаратов. При необходимости проводят дренирование плевральной полости [10, 11].

Цель исследования: изучить особенности течения различных форм ГДП у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением с 2013 по 2016 г. в Морозовской детской клинической больнице находились 49 детей с различными формами ГДП в возрасте от 10 мес. до 15 лет, 28 мальчиков и 21 девочка. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, общий клинический и биохимический анализ крови, прокальцитонинный тест, пульсоксиметрию, исследование газового состава крови, бактериологическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты

У 33% детей была диагностирована правосторонняя пневмония, у 41% – левосторонняя, у 26% – двусторонняя. У 88% пациентов от-

мечалось поражение нижних отделов легких, у 40 и 45% – верхних и средних отделов соответственно. У 82% детей заболевание манифестировало с катаральными симптомами. В 88% случаев отмечалась фебрильная лихорадка, у 10% детей субфебрилитет, у 2% лихорадки не было. В 76% случаев отмечался кашель: у 29% – влажный/продуктивный, у 47% – сухой/непродуктивный. Аускультативно у 80% детей наблюдалось ослабление дыхания, у 39% выслушивались хрипы, у 8% над зоной поражения дыхание не выслушивалось, у 10% пациентов изменений при аускультации не отмечалось. У 14% пациентов наблюдались боли в грудной клетке, у 20% – боли в животе, у 12% – рвота, у 10% – боль в горле. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по внебольничной пневмонии у детей 2015 г. [4], была проведена оценка степени тяжести состояния пациентов, в результате которой у 27% детей состояние соответствовало средней степени тяжести, у 73% – тяжелой. Среднее число дней, проведенных в стационаре,

составило 20 ± 10 . В ОРИТ находились 57%, в 12% случаев проводилась ИВЛ.

У 37% был обнаружен лобит, у 20% – абсцедирующая форма ГДП, у 4% – буллезная. Пиопневмоторакс был выявлен у 16% детей. Самым частым осложнением оказался пиоторакс, диагностированный у 59% пациентов. Наблюдались различные комбинации деструкции. Самой частой оказалась комбинация лобита и пиоторакса, у половины детей с лобитом был обнаружен пиоторакс. Согласно лабораторным исследованиям, у 78% пациентов отмечалось повышение С-реактивного белка, у 65% – лейкоцитоз, положительный тест на прокальцитонин – у 24%. Дважды был зарегистрирован летальный исход (4%): у одного ребенка, помимо пневмонии, развились менингит, энцефалит, ДВС-синдром и септицемия, у другого отмечалось сочетание абсцесса, буллы и пиопневмоторакса.

Всем пациентам была проведена антибиотикотерапия, наиболее часто используемые группы

препаратов – макролиды (63%), цефалоспорины (61%), карбопенемы (49%), гликопептиды (39%), реже назначались защищенные пенициллины, аминогликозиды, метронидазол, респираторные фторхинолоны. Помимо антибиотикотерапии, дети получали ингаляционные глюкокортикостероиды (12%), муколитики (82%), бронходилататоры (76%), внутривенные иммуноглобулины (22%).

Заключение

При ГДП возможно сочетание различных форм деструкции легких. Наиболее частой формой деструкции легочной ткани при пневмонии у детей явился пиоторакс. Несмотря на наличие у всех детей ГДП, состояние некоторых пациентов соответствовало средней степени тяжести, у части детей отсутствовали лабораторные признаки бактериальной инфекции. Всем детям была необходима массивная антибиотикотерапия, в том числе препаратами резерва, с частой сменой препаратов в ходе лечения. ■

Список литературы

1. Chibuk T.K., Cohen E., Robinson J.L., Mahant S., Hartfield D.S. Paediatric complicated pneumonia: Diagnosis and management of empyema. *Paediatr. Child Health.* – 2011; 16 (7): 425–427.
2. Breuer O., Picard E., Benabu N., Erlichman I., Reiter J., Tsabari R., Shoseyov D., Kerem E., Cohen-Cymerknoh M. Predictors of Prolonged Hospitalizations in Pediatric Complicated Pneumonia. *Chest.* – 2018; 153 (1): 172–180.
3. Mohamed A.H., Ibrahim A.J. Parapneumonic Effusion in Children: An Up-to-Date Review. *Clinical Pediatrics.* – 2016; 55 (1): 10–18.
4. Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.
5. Haji T., Byrne A., Kovesi T. Trends in Pediatric Complicated Pneumonia in an Ontario Local Health Integration Network. *Children.* – 2018; 5 (3): 36.
6. Čičak B., Verona E., Mihator-Štefanović I. Necrotizing pneumonia in infants. *Acta Clin Croat.* – 2010; 49: 321–326.
7. Pabary R., Balfour-Lynn I.M. Complicated pneumonia in children. *Breathe.* – 2013; 9: 210–222.
8. Li W., An X., Fu M., Li C. Emergency treatment and nursing of children with severe pneumonia complicated by heart failure and respiratory failure: 10 case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2016; 12 (4): 2145–2149.
9. Masters I.B., Isles A.F., Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan).* – 2017; 9: 11.
10. Westphal F.L., Lima L.C., Netto J.C.L., Tavares E., Andrade E.O., Silva M.S. Surgical treatment of children with necrotizing pneumonia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* – 2010; 36 (6): 716–23.
11. Shah S.S., Srivastava R., Wu S., Colvin J.D., Williams D.J., Rangel Sh.J., Samady W., Rao S., Miller Chr., Cross C., Clohessy C., Hall M., Localio R., Bryan M., Wu G., Keren R. Intravenous Versus Oral Antibiotics for Postdischarge Treatment of Complicated Pneumonia. *Pediatrics.* – 2016; 138 (6): e20161692.

Впервые опубликовано в журнале «Медвестник. Трудный диагноз в педиатрии», стр. 27–31, medvestnik.ru.



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 катamnестического 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–anamnестическими 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 дифференцированно в различных частот-

ных 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 клинико-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 и без перинатального поражения

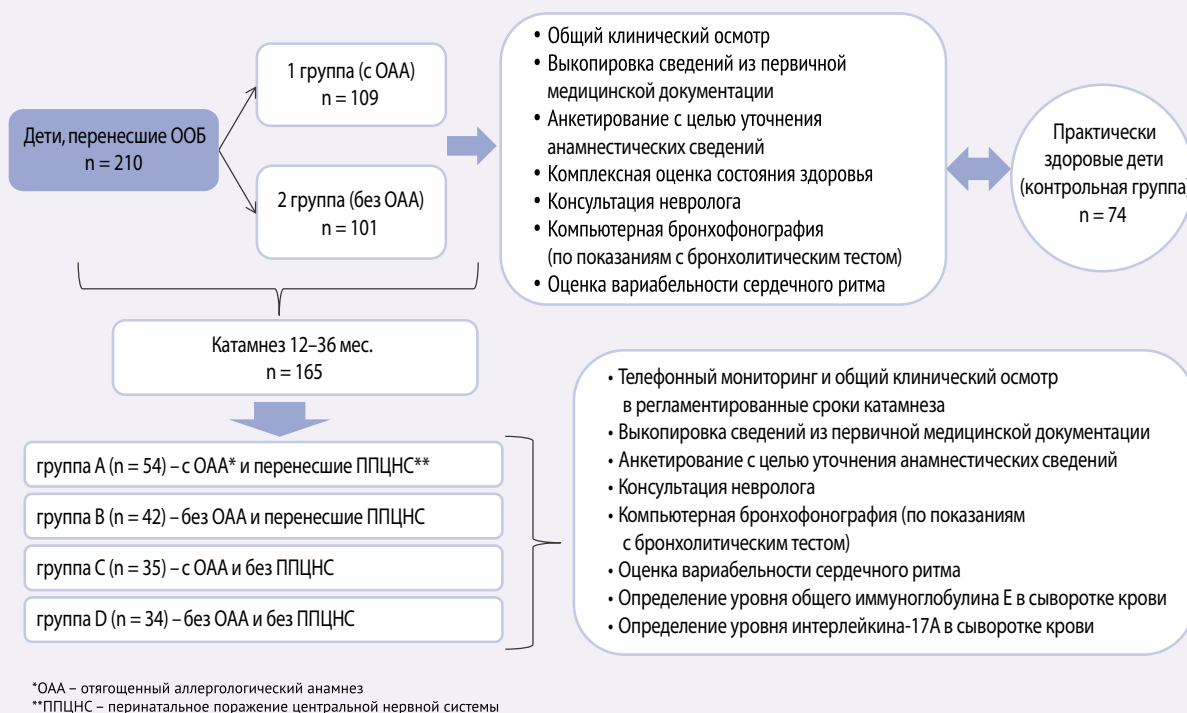


Рисунок 1. Дизайн исследования



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 анамнеза и перенесенного ППЦНС гипоксического генеза – церебральной ишемии 1-й степени тяжести, были распределены на 4 группы: группа А (n=54) – с отягощенным анамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n=42) – без отягощенного анамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n=35) – с отягощенным анамнезом и без ППЦНС; группа D (n=34) – без отягощенного анамнеза 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: $\varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 = 1,0$ [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 непараметрические методы: вычисление медиан (Me) и интерквартильных интер-

валов между 25 и 75 перцентилем. 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 составила 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 сопровождались 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 отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС (группа С) сформировалась БА легкой степени интермит-

тирующего (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 (ф3) (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, ф3, 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 (ф3) 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.



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

Показатель	Исходно	В катамнезе	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 [#]
φ1	0,66±0,03 [#]	0,61±0,09	0,80±0,01 [#]
φ2	0,30±0,03 [#]	0,37±0,09 [#]	0,18±0,01 [#]
φ3	0,03±0,00 [#]	0,01±0,0	0,009±0,001 [#]

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

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 (φ1) и уровнем IL-17A ($r = 0,60$; $p < 0,05$); между относительным снижением величины φ3 после теста с бронхолитиком и уровнем общего IgE ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции между величиной φ3 и уровнем IL-17A ($r = -0,44$; $p < 0,05$), величиной φ2 и уровнем IL-17A ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения ВСР, ха-

рактерна 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 (φ3); уровня амплитуды высокочастотных акустических осцилляций; высокой частоты встречаемости положительного теста с бронхолитиком, что могло служить целям дифференциальной диагностики.

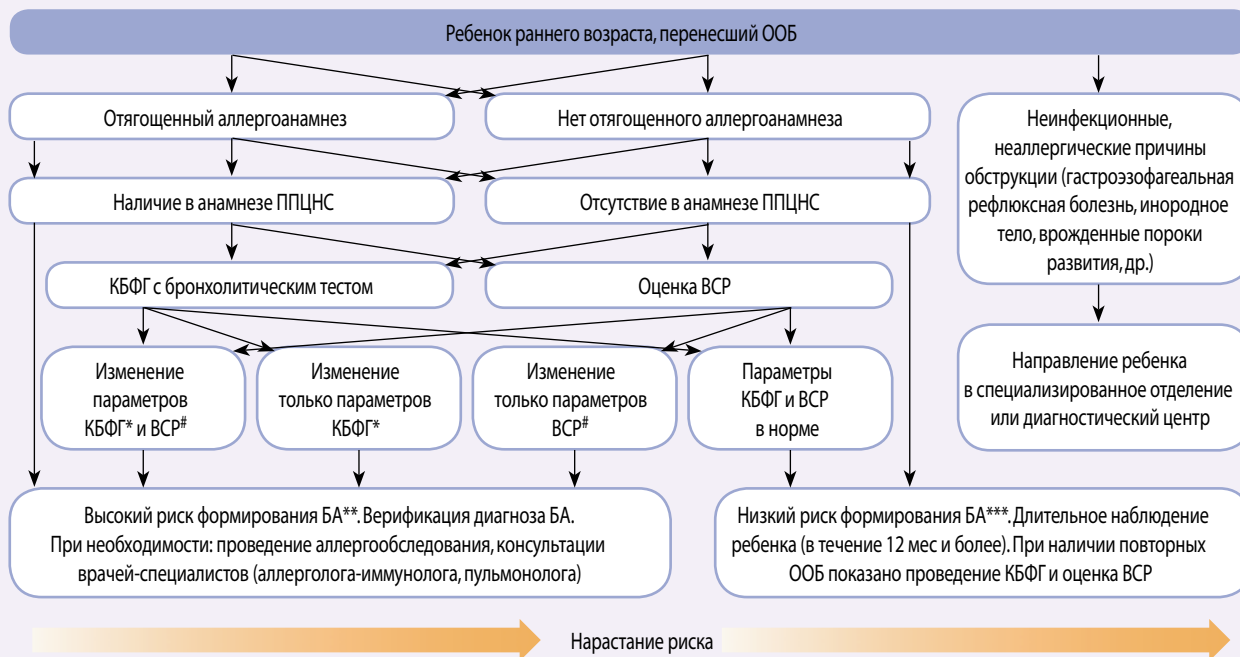
При оценке вариабельности сердечного ритма в катамнезе выявлено, что у детей, перенесших ООБ, сохранялся вегетативный дисбаланс в виде значимой ваготонии, проявляющейся повышением уровня SDNN, RMSSD, pNN50, HF и снижением величины LF/HF. Эти изменения были более выражены у детей с БА, что можно использовать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

Полученные результаты катамнестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и веге-

тативной 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 катамнезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: АКРДобщ.; φ3, SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для АКРДобщ. – [2,10–13,91 мкДж]; φ3 – [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 катамнестическом наблюдении другой, независимой группы де-



* параметры КБФГ – АКРДобщ в ДИ 3,98–13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01–0,05; бронхитический 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

тей (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 определить 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-анамнестическими 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. Геппе Н.А., Малышева В.С. – 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. Исраелян 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.

Применение инновационного отечественного индуктора интерферона для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей



Ю.Л. Мизерницкий – д.м.н., профессор
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

В статье приводятся данные литературы о применении современных индукторов интерферона в терапии и профилактике ОРВИ и гриппа у детей, механизмах действия этих препаратов. Особое внимание уделено инновационной отечественной разработке – препарату Кагоцел, продемонстрировавшему в целом ряде мультицентровых слепых плацебо-контролируемых исследований по лечению и профилактике ОРВИ/гриппа у детей старше 2 лет высокую клиническую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: *дети, профилактика и лечение ОРВИ/гриппа, индукторы интерферона, Кагоцел.*

В последние 5 лет аптечный рынок переполнен большим количеством препаратов, широко рекламируемых для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, в т.ч. у детей. Безусловно, проблема исключительно актуальная, имеющая важное не только медицинское, но и социальное значение ввиду высокой частоты данной патологии [1]. В то же время лишь единичные из рекламируемых препаратов обладают доказанной эффективностью. Механизм действия многих из них не изучен. В условиях ориентации российского рынка на импортозамещение, поиск и поддержку отечественных разработок нам бы хотелось привлечь внимание к одному из отечественных препаратов с доказанной высокой клинической эффективностью и развеять ничем не обоснованные слухи о его вреде.

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вы-

зывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, коронавирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09. Специфическая профилактика гриппа имеет весьма ограниченные возможности ввиду высокой индивидуальной изменчивости этого вируса. Кроме того, вытеснение в результате специфической иммунизации вирусов гриппа привело к росту заболеваемости как ранее известными (парагриппозная, аденовирусная, РС-вирусная инфекция и др.), так и новыми вирусными инфекциями [2].

К настоящему времени с учетом патогенеза развития ОРВИ медицинское сообщество все более склоняется к необходимости применения при них иммуностимули-

рующих препаратов, среди которых лидирующие позиции заняли индукторы эндогенного интерферона [3–5].

Сложность профилактики и лечения ОРВИ связана со множеством вирусных агентов (более 200), вызывающих респираторные заболевания. В последние годы с усовершенствованием диагностических технологий – полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали выявляться ранее неизвестные новые вирусные инфекции: бокавирусная – HBoV, метапневмовирусная – HMPV, коронавирусная – HCoV-NKU1, NL63, вирус гриппа A/H1N1pdm09

Общепризнано, что стимуляция его синтеза является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона извне. В отличие от экзогенных рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к

образованию в организме пациента антител к интерферону [6]. Эндогенные же интерфероны у большинства вирусов не вызывают резистентности. Однако в ответ на неоднократное введение некоторых индукторов интерферона, вызывающих сильный «пиковый» синтез эндогенного интерферона, возможно развитие феномена рефрактерности, гипореактивности, проявляющихся в снижении или отсутствии ответа на введение индуктора интерферона [7]. В меньшей степени проявление феномена рефрактерности встречается при использовании индуктора интерферона Кагоцела, обеспечивающего близкий к физиологической динамике синтез интерферона.

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные [6].

В настоящее время среди индукторов интерферона, обладающих универсально широким спектром действия, выделяют различные по своей природе соединения: природные и синтетические, полимерные и низкомолекулярные

Особый интерес, на наш взгляд, представляет отечественный препарат Кагоцел, который в отличие от некоторых широко рекламируемых препаратов с сомнительным эффектом и непонятным механизмом действия не только безопасен, но и действительно высокоэффективен.

Кагоцел – это оригинальный лекарственный препарат (Kagocel, ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер Р№002027/01 – 19.11.2007) на основе нового химического вещества, полученного методом химического синтеза – прочным (ковалентным) присоединением к молекулам карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) госсипола. Последний является природным веществом, содержащемся в хлопчатнике и защищающим растение от вредителей и различных неблагоприятных факторов. Рядом ис-

следований доказано, что госсипол обладает выраженным фармакологическим действием, проявляя противовирусную, противоопухолевую, антиоксидантную и иммуномодулирующую активность. Свободный госсипол действительно токсичен и обладает хотя и обратимым, но регистрируемым антифертильным действием. После присоединения к полимеру этот полифенол свои токсические свойства полностью утрачивает [8]. Путем химического синтеза получается совершенно новое и безвредное вещество. Безопасность Кагоцела, являющегося качественно новым соединением, полученным синтетическим путем, доказана основательными экспериментальными исследованиями, которые свидетельствуют, что препарат не обладает сколь-либо выраженным канцерогенным, острым либо хроническим токсическим, а также эмбриотоксическим, генотоксическим, иммунотоксическим, мутагенным действием и не влияет на фертильность животных, включая сперматогенез [9]. Препарат успешно прошел клинические испытания, был зарегистрирован и рекомендован Министерством здравоохранения к широкому применению у детей от 5 лет и старше.

Важно также отметить, что Кагоцел оказывает при ОРВИ не только профилактическое, но и лечебное действие.

Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферона [10]. Кагоцел вызывает в организме продукцию т.н. позднего интерферона, являющегося смесью α - и β -интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, а также стимулирует продукцию физиологических количеств γ -интерферона. 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 препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает

максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел характеризуется продолжительной (до 4–5 сут.) циркуляцией интерферона в кровотоке (рис.) [6].

Кагоцел вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках

Многоцентровые рандомизированные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания эффективности и безопасности препарата Кагоцел при лечении гриппа и других ОРВИ, а также для их профилактики у взрослых проведены на базе НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (Москва) и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в период с 2000 по 2005 г. [11, 12]. Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом. У принимавших Кагоцел профилактически в случае возникновения ОРВИ/гриппа отмечено более легкое течение заболевания и уменьшение в 2 раза осложненных форм. Это позволило рекомендовать индуктор интерферона Кагоцел в качестве высокоэффективного средства для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций и гриппа, вызванного разными типами и штаммами вируса, включая пандемические.

Вслед за этим были проведены клинические испытания Кагоцела у детей различного возраста [4, 15–16]. На фоне терапии Кагоцелом у детей начиная с 2 лет (разрешение выдано на проведение клинического исследования у детей в возрасте от 2 лет) при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений болезни, достоверно

сокращалась продолжительность интоксикации, лихорадки, катаральных явлений. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей [14, 15]. Одновременно Р.В. Вартамян и соавт. (2011) в сравнительном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что Кагоцел обладает терапевтическим эффектом при лечении гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, в т.ч. протекающих со стенозирующим ларинготрахеитом и другими осложнениями. Препарат оказывал больший терапевтический эффект, чем плацебо, приводя к сокращению длительности интоксикации и катаральных явлений, более быстрому купированию синдрома крупа, скорейшему выздоровлению [15].

У детей 6–13 лет с ОРВИ, стенозирующим ларинготрахеитом, помимо клинической эффективности, показано повышение в крови уровня показателей α - и γ -интерферонов у больных с исходно их низким уровнем [14].

Ф.С. Харламовой и соавт. продемонстрирована высокая профилактическая эффективность препарата Кагоцел при ОРВИ и гриппе у детей старше 2 лет [4, 15–16]. Показано, что после 4-недельного профилактического приема препарата количество болеющих ОРВИ снижалось

в 2,5 раза, а частота эпизодов – в 2,8 раза в сравнении с этими показателями в группе детей, получавших плацебо [4].

В настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет

Нередко частые повторные инфекции у детей связаны с инфицированностью герпесвирусами (ВПГ). К настоящему времени подробно изучено действие Кагоцела на репродукцию вируса простого герпеса, в т.ч. и мутантных штаммов этого вируса, резистентных к базовому антигерпетическому лекарственному препарату ацикловир.

Кагоцел обладает низкой цитотоксичностью для культуры клеток Vero, выраженной способностью подавлять репродукцию ВПГ-1, а также ВПГ-2 в культуре клеток Vero в нецитотоксичных концентрациях, выраженной способностью подавлять репродукцию штамма ВПГ-1, обладающего резистентностью к ацикловир, и штамма с двойной ре-

зистентностью к ацикловир и фосфоноуксусной кислоте.

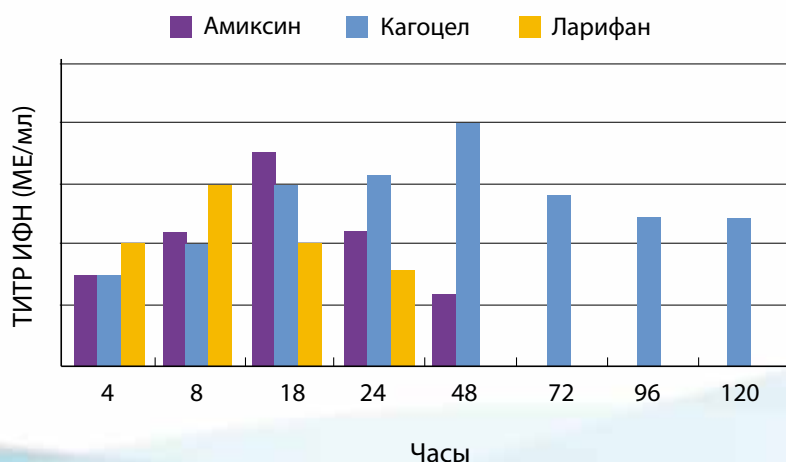
Наряду с доказанной интерферон-индуцирующей активностью Кагоцела [3], обнаружение у него прямой антигерпетической активности *in vitro* открывает перспективу его дальнейшего изучения, в частности в комбинации с ацикловиром (ациклогуанозином), как препаратов, обладающих принципиально различными механизмами действия на герпетическую инфекцию. Немаловажно, что в условиях комбинированного воздействия на вирусную инфекцию предотвращается формирование вариантов вирусов с лекарственной устойчивостью, что очень важно в клинической практике при лечении пациентов с различными формами герпетической инфекции [17, 18].

Весьма успешно применение Кагоцела для профилактики у детей ОРВИ и обострений той или иной хронической патологии, в частности бронхиальной астмы [19].

Таким образом, в настоящее время среди препаратов для лечения и профилактики ОРВИ ведущее место занимают индукторы эндогенного интерферона. Среди высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы выделяется Кагоцел, обладающий доказанной высокой клинической эффективностью для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ любой этиологии у детей старше 2 лет.

Клинические испытания эффективности профилактического приема Кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ/гриппом показали достоверное снижение более чем в 2,5 раза заболеваемости ОРВИ/гриппом

Результатами клинических исследований подтверждена также эффективность Кагоцела при лечении герпесвирусной инфекции. Кагоцел демонстрирует синергичный эффект при сочетанной терапии с другими препаратами противовирусного и иммуномодулирующего действия. Рекомендован Минздравом России к широкому применению с возраста 3 лет. ■



У Кагоцела после однократного применения отмечена самая длительная среди индукторов ИФН циркуляция ИФН в кровотоке – 120 ч

Рисунок. Динамика сывороточного уровня ИФН

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.

Список литературы

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. – 700 с.
2. Горелов А.В., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Катер Е.В. Новые острые респираторные вирусные инфекции у детей Тез. докл. конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». – 2009; 16–17.
3. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов. Terra Medico. – 1998; (2): 2–7.
4. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста. Педиатрическая фармакология. – 2012; 9 (1): 81–88.
5. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. – 2009; 10: 1–5.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
7. Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Индукторы интерферона: перспективы применения в клинике. Врач. – 1999; 2: 56–39.
8. Мамлеев Р.Н. К вопросу о «токсичности» Кагоцела. Дело жизни. – 2015; 1: 31–33.
9. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А., Савинова Т.Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных. Токсикологический вестник. – 2013; 119 (2): 33–38.
10. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240.
11. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И., Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. – 2005; 7 (10): 831–835.
12. Максакова В.Л., Васильева И.А., Ерофеева М.К. Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Медлайн экспресс. – 2009; 1 (201): 42–46.
13. Варганян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. – 2011; 1: 36–41.
14. Харламова Ф.Х., Учайкин В.Ф., Бевза С.Д., Ершов Ф.И., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. Детские инфекции. – 2008; 4: 28–35.
15. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Сергеева Э.М., Щербакова А.А., Яблонская К.П., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Рогова Л.А., Самсон О.С., Учайкин В.Ф. Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет. Детские инфекции. – 2011; 4: 1–7.
16. Харламова Ф.С., Бевза С.Л., Нестеренко В.Г., Сергеева Э.М., Учайкин В.Ф. Профилактическая эффективность Кагоцела при острых респираторных заболеваниях у детей. Детские инфекции. – 2009; 4: 34–40.
17. Гэлегов Г.А., Наровлянский А.Н., Сарымсаков А.А., Мезенцева М.В., Полонский В.О., Гомес Л.А., Нестеренко В.Г., Ершов Ф.И. Действие препарата Кагоцел на репродукцию вируса герпеса. Вопросы вирусологии. – 2002; 47 (4): 42–44.
18. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. Фарматека. – 2014; 3: 23–29.
19. Шит С.М. Профилактика обострений бронхиальной астмы у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения (под ред. Мизерницкого Ю.Л.). – 2014. – Вып. 14: 156–161.

Кесарево сечение. Оправдан ли выбор? Риски для здоровья детей



И.Н. Захарова¹ – д.м.н., профессор, И.М. Османов² – профессор,
И.В. Бережная¹ – к.м.н., доцент, К.А. Кольцов¹, О.В. Дедикова¹, А.Е. Кучина¹ – аспирант,
Ю.О. Сазанова¹ – аспирант, Л.Е. Мартыненко¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с объективными причинами. Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. Однако необходимо учитывать риски оперативного родоразрешения как для матери, так и для младенца. Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы младенца, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Последний мета-анализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения. В данной группе достоверно чаще прослеживаются аутоиммунные заболевания, онкологические процессы, системные заболевания. В данной статье рассматриваются вопросы рисков для детей, рожденных путем планового кесарева сечения, в краткосрочной и долгосрочной перспективе и возможности профилактики по данным современных исследований.

Ключевые слова: кесарево сечение, дети, пищевая аллергия, бронхиальная астма, микробиом, пробиотики, *L. fermentum hereditum* CECT 5716.
I.N. Zakharova¹, I.M. Osmanov², I.V. Berezhnaya¹, K.A. Koltsov¹, O.V. Dedikova¹, A.E. Kuchina¹, Yu.O. Sazanova¹, L.E. Martynenko¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

Cesarean section. Is the choice justified? Risks to children's health

Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. Due to objective reasons, the indicators of perinatal and early neonatal deaths of children in the Russian Federation have been steadily declining over the past decades. Operative delivery is one of the preventive measures to reduce maternal and perinatal mortality. However, it is necessary to take into account the risks of operative delivery for both mother and baby. The planned caesarean section does not allow to fully activate the adaptive mechanisms of the baby, which disrupts the cytokine cascade and leads to various immunological disorders, one of which is allergy. The last meta-analysis of 13 trials showed a high risk of developing bronchial asthma in children born by cesarean section. Autoimmune diseases, oncological processes and systemic diseases is clearly in evidence in this group. This article discusses the risks for children born by planned cesarean section in the short and long term and the possibility of prevention according to modern trials.

Keywords: cesarean section, children, food allergy, bronchial asthma, microbiome, probiotics, *L. fermentum hereditum* CECT 5716.

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением современной демографической политики России. Показатели перинатальной и ранней неонатальной смертности детей в Российской Федерации за последние десятилетия неуклонно снижаются, что связано с открытием новых перинатальных центров, подготовкой высококвалифицированных специалистов в сфере родовспоможения и внедрением высокотехнологической медицинской помощи. Если в 2005 г. коэффициент перинатальной смертности составлял 10,17 на 1000 родившихся живыми, то к 2016 г. этот показатель снизился до 7,89. На рисунке 1 представлены коэффициенты перинатальной смертности по данным федеральной службы государственной статистики за 2017 г. [1].

Оперативное родоразрешение является одной из профилактических мер снижения материнской и перинатальной смертности. С момента проведения первой успешной операции кесарева сечения в XVI в. прошлого столетия, и она стала рутинной практикой, благодаря которой удалось сохранить

множество жизней детей и их матерей. Однако за последние десятилетия отношение к оперативному родоразрешению изменилось [2]. В настоящее время кесарево сечение стало выполняться при отсутствии медицинских показаний, например, по желанию матери. Так, в Китае стало модно рожать в определенные даты, связанные с местными обычаями и традициями. Там процент детей, родившихся путем кесарева сечения, составляет 25% от общего числа родов, но среди них более трети (32%) проводится без медицинских показаний. Нередко в Европе и Бразилии женщины решаются на оперативные роды для сохранения тонуса вагинальных мышц. В некоторых родильных домах оперативное родоразрешение проводится не только по объективным, но и по коммерческим причинам [3]. В настоящее время в Турции, а также в части штатов США законодательно введен запрет на проведение кесарева сечения по желанию женщины, а оперативное вмешательство проводится только по строгим медицинским показаниям [3]. Неуклонный рост частоты кесарева сечения прослеживается и в России: от 1,6 в 1980 г. до 27,9% в 2016 г. (рис. 2) [4].

Большая частота проведенных операций кесарева сечения приходится на Центральную Россию: Ивановскую (35,6%), Калининградскую (34,7%), Орловскую (34,2%), Тульскую (32,1%) области. Области с наименьшими показателями: Ярославская (12,6%), республики Тыва (14,3%), Крым (15,7%), Чукотский автономный округ (17,1%), Севастополь (18,1%) (рис. 3).

В результате стремительного роста частоты оперативного родоразрешения мировые эксперты все больше обеспокоены негативным влиянием кесарева сечения на здоровье поколения детей в будущем. В последние годы появилось много исследований, доказывающих, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, больший риск развития в отдаленной перспективе аллергических, аутоиммунных, метаболических, микробиотиче-



Рисунок 1. Перинатальная смертность в России по данным федеральной службы государственной статистики (2017)

ских и других расстройств по сравнению с детьми, рожденными естественным образом [6, 7].

Данный о непосредственном влиянии родов путем экстренного кесарева на состояние здоровья младенца очень мало. Родовой стресс является пусковым механизмом активации различных цитокинов, способствует активации иммунной системы новорожденного, что доказано как для вагинальных родов, так и родов путем кесарева сечения, проводимого в периоде начавшейся родовой деятельности [8]. Изменение естественного родового процесса может привести к отрицательному воздействию на активацию системы иммунитета младенца [9]. Перед родами и во время родов в условиях гипоксии и ацидоза происходит образование большого числа биоактивных веществ в организме матери и плода, способствующих физиологической перестройке всех органов и систем к адаптационному периоду [10]. Испытываемый при нормальных родах стресс вызывает изменение уровня дофамина, норадреналина и адреналина, что способствует созреванию альвеол, расправлению легких и удалению фетальной легочной жидкости [11]. Л.И. Ипполитова, изучая состояние симпатoadrenalовой и гипофизарно-тиреоидной систем, показала высокую частоту встречаемости дыхательных нарушений (в т.ч. переходящего транзиторного тахипноэ), связанных с задержкой

реабсорбции легочной жидкости у детей, рожденных путем планового кесарева сечения [12].

Проведение планового кесарева сечения не позволяет в полной мере активировать адаптационные механизмы, что нарушает цитокиновый каскад и приводит к различным иммунологическим расстройствам, одним из которых является аллергия. Данная патология в различных ее клинических проявлениях (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма и др.) в мире выявляется примерно у 30% людей разных возрастных групп [13]. Последний мета-анализ 13 исследований показал высокий риск развития бронхиальной астмы у детей, рожденных путем кесарева сечения [14]. Механизмы, в полной мере объясняющие влияние способа родоразрешения на развитие бронхиальной астмы у детей, ясны не до конца. Предполагают, что оперативное родоразрешение приводит к изменению врожденных иммунных реакций (снижение продукции ФНО- α и ИЛ-6 для стимуляции TLR 1–2) в раннем возрасте и к обильной бактериальной колонизации дыхательных путей у детей в старшем возрасте с нарушением равновесия Th1/Th2 лимфоцитарного ответа [15]. TLR-рецепторы занимают центральное место среди наследственно-закодированных рецепторов PRRs (паттерн-распознающих рецепторов), которые регулируют адаптивный иммунный ответ и влияют на диф-

ференцировку Th1/Th2 так же, как и биомаркер аллергической сенсибилизации (IgE) [16]. Именно парадигма сдвига в сторону Th2-типа лимфоцитов является отличительной особенностью аллергических реакций [17].

Иммунологические сдвиги у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, отмечены уже к моменту рождения. Так, уровень нейтрофилов, моноцитов и NK-клеток у них ниже, чем у детей от вагинальных родов. Доказано, что лейкоциты пуповинной крови имеют более низкую миграционную активность и экспрессию CD11b и CD18 молекул адгезии на их мембранах [8, 18]. Снижение общего уровня лейкоцитов сопровождается нарушением способности высвобождать провоспалительные цитокины (IL-4, IL-1 β , IL-6 и TNF- α) в ответ на развитие воспаления [19]. При ретроспективном изучении 2 млн. историй болезни, проведенном в Дании за 35-летний период, показано, что кесарево сечение имеет прямую корреляционную связь с риском развития аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, ювенильного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, лейкемии, иммунодефицитов [6]. Достоверной связи между развитием сахарного диабета 1-го типа, псориазом и целиакией в данном исследовании не выявлено. Однако, по данным других исследований, риск развития сахарного диабета 1-го типа у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, выше на 20% по сравнению с детьми, рожденными от вагинальных родов [20]. Изменения гуморального звена иммунитета выявляются у детей старше года и характеризуются повышением общего уровня IgA и IgG, что характерно для атопической направленности у детей раннего возраста [21]. Исследование, проведенное в Нидерландах (2007), показало, что риск развития бронхиальной астмы у близнецов после кесарева сечения значимо выше, чем у близнецов, рожденных



Рисунок 2. Динамика увеличения доли кесарева сечения и снижения перинатальной смертности в России

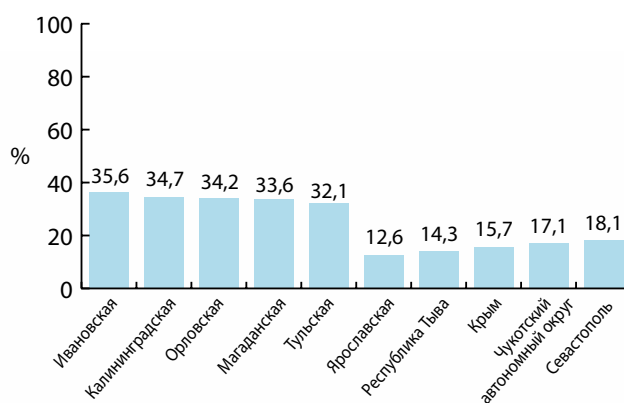


Рисунок 3. Частота кесарева сечения в России в зависимости от региона проживания [5]

вагинально. Обследованы 6330 пар близнецов, рожденных вагинально, и 5438 пар близнецов, рожденных путем кесарева сечения. Авторами показано, что у близнецов, рожденных путем кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы выше в 1,5 раза, причем у первого младенца из пары он еще выше, чем для второго [22]. Данные 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), вошедших в мета-анализ, показали, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем возрастает на 20% [23]. Этот процент остается неизменным при исключении других значимых факторов риска: курение матери, низкий вес при рождении и продолжительность грудного вскармливания. Показано, что в этой группе существует высокий риск дебюта бронхиальной астмы до 5-летнего возраста [24]. Плановое кесарево сечение не позволяет лег-

ким младенца «достаточно полно расправиться», что в совокупности с иммунологической незрелостью часто приводит к ранней неонатальной респираторной заболеваемости [11, 25]. Для детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний и рожденных путем планового кесарева сечения значимо возрастают риски развития поллиноза, аллергического ринита и пищевой аллергии [26]. Доказано, что риск развития бронхиальной астмы выше, даже в группе детей, рожденных путем кесарева сечения от родителей, не имеющих аллергических заболеваний [27].

В связи с дезадаптацией иммунной системы младенцы, рожденные путем кесарева сечения, подвергаются большому риску некоторых групп онкологических заболеваний. Первые данные о высоком риске миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, описаны еще в прошлом веке. В работе Spattingius S.

et al. (1995) продемонстрировано увеличение в 2,5 раза риска миелоидного лейкоза у детей, рожденных путем плановых оперативных родов [28]. В 2015 г. в исследовании Thomopoulos T.P. et al. показано, что у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, повышается риск развития острого лимфобластного лейкоза на 79% [29]. По данным регистров 9 разных стран, риск развития острого лимфобластного лейкоза в этой группе детей возрастает на 23%, а связь с острым миелобластным лейкозом не прослеживалась [30]. По разным исследованиям, у детей старше 18 месяцев и рожденных путем планового кесарева сечения (достигает до 40 до 72%) наиболее высокий риск развития нейробластомы [31, 32]. Аналогичные данные получены о связи планового кесарева сечения и риска рака яичка у мальчиков. Мета-анализ трех исследований, проведенных в США, показал, что риск заболевания возрастает на 67% у мальчиков, рожденных с помощью кесарева сечения [33].

Еще одной важной проблемой педиатрии сегодня является ожирение у детей. Факторы, имеющие значимое влияние на формирование метаболических нарушений, многообразны, однако один из них – это плановое кесарево сечение. В 2013 г. Blustein J. с соавт. показал, что у детей, рожденных путем кесарева сечения, риск развития ожирения в 1,83 раза выше, чем у детей от вагинальных родов [34]. В 2015 г. представлен мета-анализ 28 исследований, опубликованных в международных базах данных Medline, EMBASE и Web of Science. Показано, что риск ожирения у детей, рожденных путем планового кесарева сечения, на 39% выше по сравнению с детьми, рожденными вагинальным путем. При этом авторы отмечают, что не выявлено связи с избыточным весом матери или другими пренатальными факторами [35].

Одной из причин реализации метаболических и других нарушений у детей, развивающихся в отдаленной перспективе, считают различия,

выявленные в составе микробиоты кишечника детей, рожденных путем планового кесарева сечения и вагинальных родов. Благодаря современным методам исследования, среди которых наибольшую популярность завоевал метод бактериальной идентификации путем секвенирования 16S-РНК, показано, что микробиота кишечника детей различается в зависимости от способа родоразрешения и вскармливания. Новорожденные, родившиеся естественным образом, имеют микробиоту, аналогичную таковой их собственной матери [36, 37]. Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют измененную микробную колонизацию. Она в основном представлена антибиотик-устойчивыми штаммами бактерий окружающей их «операционной» среды. Выявлено меньшее количество и разнообразие *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* и повышенный уровень *Firmicutes* в кишечнике [37–39]. У младенцев, рожденных вагинально, преобладают *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* и *Lactobacillus*. Авторы утверждают, что данные изменения сохраняются в исследованных группах до 3-месячного возраста и исчезают к 6 месяцам жизни при условии грудного вскармливания [38]. В других исследованиях показана высокая колонизация кишечника младенца больничными штаммами *Citrobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter* [40], и данные изменения сохраняются у детей, не получавших грудного молока, длительно [41].

Важнейшими факторами, способствующими нормальной колонизации кишечника новорожденного, являются вагинальные роды и грудное вскармливание [42].

В последнем триместре беременности плод получает бактерии из амниотической жидкости, во время естественных родов из влагалища матери, а также с молозивом при прикладывании младенца к груди сразу после родов [43]. Находящийся на грудном вскармливании ребенок ежедневно получает от 10^5 до 10^7 бактерий, находящихся в грудном молоке, на фоне чего формирует около 10^{12} колониеобра-

зующих бактерий в толстой кишке в течение первого года жизни [44]. Младенцы, рожденные преждевременно или путем кесарева сечения, имеют нарушенную фазу начальной колонизации, источником которых является окружающая и больничная среда с низким микробным разнообразием, часть из которых несет плазмиды, приводящие к формированию антибиотик-резистентности [45, 46].

Новейшие данные о микробиоме кишечника позволили назвать его отдельным органом человека [42]. Комменсальные бактериальные клетки оказывают стимулирующее действие на лимфоциты, стимулируют развитие ворсинок энтероцитов и межклеточных соединений, активируют высвобождение муцина из бокаловидных клеток кишечника, что положительно влияет на стабильность гликокаликса [47–49]. Достаточная и своевременная колонизация кишечника *Bifidobacteria* ускоряет созревание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), причем разнообразие штаммов *Bifidobacteria* достоверно коррелирует с уровнем sIgA в слюне в возрасте шести месяцев [50].

На сегодняшний день экспертами обсуждается стратегия снижения рисков и формирование здоровья поколения в будущем. Лучшая стратегия профилактики – это следовать строгим показаниям к проведению планового кесарева сечения. Следует тщательно готовить пациентку, имеющую хроническую патологию, к вагинальным родам. Например, бронхиальная астма не является показанием для планового кесарева сечения, напротив, риск реализации заболевания ребенком снижается при естественных родах. Неизбежное плановое кесарево сечение должно быть приближено к расчетной дате предполагаемых родов, и не ранее 39-й недели гестации. Введение и строгое соблюдение единых критериев и рекомендаций ВОЗ к оперативному родоразрешению поможет предотвратить неукротимый рост частоты кесарева сечения среди общего числа принимаемых родов. Такого

единого подхода пока нет в рутинной практике аккредитованных гинекологических и акушерских сообществ [51]. При невозможности вагинальных родов, особенно у детей из группы риска, грудное вскармливание является основой сохранения здоровья малыша в дальнейшем. Исходя из многочисленных исследований, эксперты ВОЗ рекомендуют обязательное прикладывание к груди младенца в течение первого часа после рождения, так как молозиво является самой ценной частью питания малыша. Грудное молоко содержит от сотен до тысяч различных биологически активных молекул, выполняющих защитную функцию в борьбе с инфекциями, участвуя в воспалительных реакциях, модулирующих развитие иммунного ответа и здоровой микробной колонизации [52]. В составе углеводной фракции грудного молока содержатся олигосахариды, которые оказывают пребиотическое действие, являясь энергетической средой для формирования микробиоты кишечника.

Доказано, что стерильность грудного молока – миф. В нем содержится множество пробиотических микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Staphylococci*, *Streptococci*, количество которых варьирует в диапазоне 10^3 – 10^5 в мл грудного молока. Наличие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в грудном молоке имеет неоспоримое преимущество в процессе колонизации кишечника, продукции sIgA в неонатальном периоде. Грудное вскармливание значительно уменьшает риск некротизирующего энтероколита, инфекций дыхательных путей и ЖКТ, частоты развития астмы, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, улучшает когнитивное развитие ребенка [53]. Учеными доказана меньшая продолжительность грудного вскармливания после планового кесарева сечения. В систематическом обзоре, основанном на анализе 53 исследований из 33 стран мира, 48 из которых составили мета-анализ, продемонстрирована прямая связь

между плановыми оперативными родами и коротким периодом грудного вскармливания [54]. Этого не отмечено у матерей после экстренного оперативного родоразрешения, в этих случаях длительность грудного вскармливания была сопоставима с таковой при вагинальных родах [55].

Эксперты мирового уровня считают, что уникальность грудного молока повторить невозможно, и сохранение грудного вскармливания, особенно для младенцев из групп риска, является приоритетной задачей.

Тысяча первых дней жизни малыша включает совокупность 275 дней беременности и двух первых лет жизни ребенка и программирует будущее здоровье и продолжительность жизни человека. Для младенцев, не имеющих возможности получать грудное вскармливание, разрабатываются современные формулы с введением в их состав олигосахаридов и пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью, чтобы максимально нивелировать последствия. Олигосахариды участвуют в продукции лактата и короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), обеспечивают низкий уровень pH кала, удерживая жидкость в просвете кишечника, что способствует мягкому стулу младенца. Количество олигосахаридов в грудном молоке значительно превышает возможности их использования в искусственных смесях. Первые формулы с добавлением растительных олигосахаридов показали хороший эффект для коррекции функциональных нарушений ЖКТ детей первых месяцев жизни. Олигосахариды оказывают выраженный бифидогенный эффект, что улучшает функциональную активность и колонизацию кишечника бифидобактериями. *Bifidobacteria* является доминирующей в микробиоте кишечника младенцев, при этом их количество почти в 2 раза превышает содержание аналогичных представителей у детей на искусственном вскармливании [55, 57]. Основными выделенными

группами бифидобактерий грудного молока являются *Bifidobacterium iongum* (включая штаммы *B. infantis*, *B. suis* – 11%, *B. lactis* – 58%), *B. bifidum* (26%), *B. catenulatum* (15%), *B. adoescentis* (7%), *B. breve* (7%), каждая из которых имеет свои ферментативные свойства и влияние на организм [58, 59]. Именно функциональное влияние бифидобактерий на организм младенца привело к решению добавить пробиотик в формулы искусственных смесей. Для штамма *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* в экспериментах *in vitro* показана антимикробная активность на фоне снижения адгезии некоторых микроорганизмов к энтероцитам кишечника человека [60].

По данным последних исследований, возможности применения пробиотиков в детских смесях расширяются. Выпущены продукты, содержащие пребиотики и комплекс пробиотиков, содержащий самые изученные штаммы бифидобактерий и лактобацилл с доказанным влиянием на иммунный и аллергический ответ. Известно, что штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* обладает способностью ингибировать активность некоторых микроорганизмов, причем как грамположительных, так и грамотрицательных [61]. На фоне особенностей метаболизма *L. rhamnosus* способна подавлять выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и IL-12) незрелыми дендритными клетками, при этом оказывая стимулирующее влияние на зрелые дендритные клетки, активизируя выработку противовоспалительных цитокинов [62]. Влияние пробиотика на иммунный ответ четко связано с конкретным штаммом, который может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффект. Известно, что *L. rhamnosus GG* имеет ингибирующий эффект на штаммы *E. coli*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* и даже на *Bifidobacterium*.

Еще один из самых изученных пробиотиков – это *Bifidobacterium*

animaiis subsp. *Lactis* BB-12. На сегодняшний день насчитывается более 130 клинических исследований, доказывающих безопасность и благоприятное действие *Bifidobacterium animaiis* subsp. *Lactis* BB-12 на иммунные реакции и улучшение барьерной функции кишечника [63]. Данный штамм обладает наибольшей адгезивной активностью по сравнению с другими штаммами бифидобактерий, что улучшает временную колонизацию и подавление роста патогенной флоры на конкурентной основе. Этот штамм включен в детское питание в Евро-

пе и США и имеет статус GRAS FDA (Generally recognized as safe Food and Drug Administration), т.е. может безопасно использоваться в продуктах детского питания неограниченно долго [64, 65].

Оба эти штамма имеют высокую стабильность и выживаемость в ЖКТ, не имеют аллергенных свойств и устойчивости к антибиотикам. Введение комплекса пробиотиков с доказанной эффективностью и безопасностью в смеси для искусственного вскармливания способствует уменьшению негативного фактора у детей, не

получающих грудное молоко, что особенно важно в группах риска (отягощенный аллергоанамнез, кесарево сечение, раннее использование антибактериальной терапии). Возможности использования уникальных штаммов пробиотиков в комплексе расширяют возможности использования данных продуктов у детей из группы риска развития аллергических заболеваний.

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

Список литературы

1. Оксенойт П.К., Никитина С.Ю. и др. Здоровоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. – М., 2017. – 170 с. / Oxenoite G.K., Nikitina S.Yu. et al. Public health in Russia. 2017: Stat. Sat. Rosstat. – М., 2017. – 170 p.
2. Lindmeier С. Кесарево сечение должно выполняться только при наличии медицинских показаний. – 2015. Электронный ресурс. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. / Lindmeier С. Caesarean section should be performed only for medical reasons. – 2015. Electronic resource. Official website of the World Organization URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/ru/>.
3. Радзинский В.Е., Князев С.А. Сократить долю кесаревых сечений: настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. Status Presens. – 2015; 6: 11–20. / Radzinsky V.Ye., Knyazev S.A. Reduce the proportion of caesarean sections: WHO's urgent recommendations to reduce the proportion of caesarean sections. Status Presens. – 2015; 6: 11–20.
4. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Presens, 2017. – 872 с. / Radzinsky V.E. Obstetric aggression. – Moscow: Status Presens Publishing House, 2017. – 872 p.
5. Дианов М.А., Никитина С.Ю. и др. Здоровоохранение в России. 2015: Стат. сб. Росстат. – М., 3-46, 2015. – 174 с. / Dianov M.A., Nikitina S.Yu. et al. Public health in Russia. 2015: Rosstat Statistics Digest. – М., Z-46, 2015. – 174 p.
6. Sevelsted A., Stokholm J., Bønnelykke K., Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. Obstetrical & Gynecological Survey. – 2015; 135 (1): 92–8.
7. Kim K. et al. Cesarean section and disease associated with immune function. Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015; 137 (2): 587–590.
8. Yektaei-Karin E., Moshfegh A., Lundahl J., Berggren V., Hansson L.O., Marchini G. The stress of birth enhances *in vitro* spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. Pediatric Allergy Immunology. – 2007; 18 (8): 643–51.
9. Liao S.-L., Tsai M.-H., Yao T.-C. et al. Cesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. Scientific Reports. – 2017; 7: 9053. doi: 10.1038/s41598-017-07894-2.
10. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: В 2 т. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 1. – 608 с. / Shabalov N.P. Neonatology: Textbook. In 2 Volumes. 3rd ed. Moscow: MEDpress-Inform, 2009. – Т. 1. – 608 p.
11. Шейбак Л.Н. «Катехоламиновый всплеск» и его значение для новорожденных. Проблемы здоровья и экологии. – 2015; 3 (45): 24–28. / Sheybak L.N. «Catecholamine burst» and its significance for newborns. Problemy Zdoroviya i Ekoologii. – 2015; 3 (45): 24–28.
12. Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения. Педиатрия. – 2010; 89 (1): 31–36. / Ippolitova L.I. Features of hormonal adaptation of newborns extracted by cesarean section. Pediatriya. – 2010; 89 (1): 31–36.
13. Sánchez-Borges M., Martin B.L. et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. World Allergy Organ J. – 2018; 11 (1): 8.
14. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. PLoS Med. – 2018; 15 (1): e1002494.
15. Sui-Ling L., Ming-Han T., Tsung-Chieh Y., Man-Chin H., Kuo-Wei Y., Chih-Yung C., Kuan-Wen S., Shih-Yin H., Chuan-Chi K., Shen-Hao L., Jing-Long H. Cesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. Scientific Reports. – 2017; 7: 9053. doi: 10.1038/s41598-017-07894-2.
16. Кривушкин Н.А. Пособие по изучению иммунного ответа. ЛитРес. – 2017. – 170 с. / Krivushkin N.A. The manual for immune response. LitRes. – 2017. – 170 p.

17. Jutel M., Akdis C.A. T-cell Subset Regulation in Atopy. *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2011; 11 (2): 139–145. doi: 10.1007/s11882-011-0178-7.
18. Gessler P., Dahinden C. Increased respiratory burst and increased expression of complement receptor-3 (CD11b/CD18) and of IL-8 receptor A in neutrophil granulocytes from newborns after vaginal delivery. *Bio Neonate*. – 2003; 83 (2): 107–112.
19. Zanardo V., Soldà G., Trevisanuto D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. *Int J. Gynaecol Obstet*. – 2006; 95 (1): 52–53.
20. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G., Cinek O., Svensson J., Goldacre M.J., Parslow R.C., Pozzilli P., Brigis G., Stoyanov D., Urbonaite B., Sipetić S., Schober E., Ionescu-Tirgoviste C., Devoti G., de Beaufort C.E., Buschard K., Patterson C.C. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. – 2008; 51 (5): 726–735.
21. Huurre A., Kalliomäki M., Rautava S., Rinne M., Salminen S., Isolauri E. Mode of delivery – effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. – 2008; 93 (4): 236–240.
22. Van Beijsterveldt T., Boomsma D.I. Asthma and Mode of Birth Delivery: A Study in 5-Year-Old Dutch Twins. *Twin Research and Human Genetics*. – 2007; 11 (2): 156–160.
23. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. – 2008; 38 (4): 629–633.
24. Metsälä J., Kilkkinen A., Kaila M., Tapanainen H., Klaukka T., Gissler M., Virtanen S.M. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood – a population-based register study in Finland. *Am J. Epidemiol*. – 2008; 168 (2): 170–178.
25. Hyde M.J., Mostyn A., Modi N., Kemp P.R. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev Camb Philos Soc*. – 2012; 87 (1): 229–243.
26. Renz-Polster H., David M.R., Buist A.S. et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. – 2005; 35 (11): 1466–1472.
27. Roduit C., Scholtens S., de Jongste J.C., Wijga A.H., Gerritsen J., Postma D.S., Brunekreef B., Hoekstra M.O., Aalberse R., Smit H.A. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. – 2009; 64: 107–113. doi: 10.1136/thx.2008.100875.
28. Cnattingius S., Zack M., Ekblom A., Gunnarskog J., Linet M., Adami H.O. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 1995; 4 (5): 441–445.
29. Thomopoulos T.P., Skalkidou A., Dessypris N. et al. Prelabor cesarean delivery and early-onset acute childhood leukemia risk. *European Journal of Cancer Prevention*. – 2016; 25 (2): 155–610.
30. Marcotte E.L., Thomopoulos T.P., Infante-Rivard C. et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*. – 2016; 3 (4): 176–85.
31. McLaughlin C.C., Baptiste M.S., Schymura M.J., Zdeb M.S., Nasca P.C. Perinatal risk factors for neuroblastoma. *Cancer Causes Control*. – 2009; 20 (3): 289–301.
32. Urayama K.Y., Von Behren J., Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J. Epidemiol*. – 2007; 165 (5): 486–495.
33. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother. *Int J. Epidemiol*. – 2009; 38 (6): 1532–1542.
34. Blustein J., Attina T., Liu M. et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J. Obes (Lond)*. – 2013; 37 (7): 900–906.
35. Kuhle S., Tong O.S., Woolcott C.G. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. – 2015; 16 (4): 295–303.
36. Jakobsson H.E., Abrahamsson T.R., Jenmalm M.C., Harris K., Quince C., Jernberg C., Björkstén B., Engstrand L., Andersson A.F. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. – 2014; 63: 559–566.
37. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. – 2015; 17 (5): 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004.
38. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. – 2016; 30, 16 (1): 86. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0.
39. Shin H., Pei Z., Martinez K.A., Rivera-Vinas J.I., Mendez K., Cavallin H., Dominguez-Bello M.G. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*. – 2015; 3 (59): 1–6. doi: 10.1186/s40168-015-0126-1.
40. Stokholm J., Thorsen J., Chawes B.L. et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J. Allergy Clin Immunol*. – 2016 April.

Хронический стресс и здоровье подростков

Данные объективного исследования коррелятов влияния психологических факторов и соматических следствий.

Стрессовые влияния и психосоматические реакции

Определение психологического стресса предполагает оценку индивидом ситуации как угрожающей или превосходящей его способности успешно разрешать поставленные задачи. Природа стрессоров может быть различна. Так, влияние острых стрессоров, как правило, ограничено и дискретно (например, публичные выступления), тогда как действие хронических стрессовых факторов более продолжительно (например, дисфункциональные отношения в семье). Хронические стрессовые влияния в раннем детстве нередко сопряжены с неблагоприятным воздействием на формирование психосоматической конституции ребенка, включая большой риск развития депрессивных состояний, аутоиммунных расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, ранние маркеры физиологического риска могут быть идентифицированы уже в подростковом возрасте.

Одним из путей, посредством которых хронические стрессовые влияния могут повышать риск развития тех или иных заболеваний, является нарушение регуляции ключевых аспектов физиологического функционирования, включая активацию воспалительных и дисбаланс метаболических процессов в организме. Состояние хронического стресса ассоциируется с инициацией вялотекущих воспалительных реакций, что частично обусловлено нарушениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси регуляции и дисбалансом функционирования петли обратной связи на фоне перманентно высоких уровней кортизола. Это может индуцировать чрезмерный воспалительный ответ на патогенные влияния в условиях снижения чувствительности провоспалительных цитокинов к сигналам кортизола.

Эмоциональная регуляция как модератор соматического реагирования

Несмотря на установленную связь между хроническим стрессом, а также психологическим и физиологическим функционированием, у лиц, испытывающих хронический стресс, дезадаптивные состояния не являются единственным исходом реагирования, что предполагает потенциальные индивидуальные различия, модулирующие прямую взаимосвязь между влиянием хронических стрессоров и диапазоном личностной адаптации. Одним из психологических процессов, который рассматривается многими исследователями в качестве потенциального модератора между влиянием стрессоров и саногенетическим потенциалом организма, является регуляция эмоций – комбинация процессов и стратегий, посредством которых человек управляет колебаниями эмоциональных процессов.

Наряду со множеством других подобные стратегии включают когнитивную переоценку и подавление. Так, когнитивная переоценка предполагает стратегию позитивного перефразирования, трансформирующую потенциальную эмоциональную и физиологическую реакцию (например, переосмысливая критику как возможность обучения). С другой стороны, подавление включает блокирование выражения эмоций в ответ на стрессовые стимулы. Ранее сообщалось о том, что обращение к когнитивной переоценке ассоциируется с лучшими показателями соматического здоровья, более ограниченным спектром негативного эмоционального реагирования, тогда как реакции подавления коррелируют с большим числом негативных психосоциальных следствий, в том числе низким уровнем социальной привязанности.



Стрессовые влияния и их соматические корреляты

В новой работе, представленной научными сотрудниками Университета штата Пенсильвания (The Pennsylvania State University), США, проведена оценка возможностей терапевтического влияния стратегий регуляции эмоциональных процессов в ослаблении взаимосвязей между хроническими стрессовыми влияниями, наблюдаемыми в семье, и физиологическими показателями соматического статуса подростков. Работа опубликована в издании «Psychosomatic Medicine» 1 октября 2018 г. Степень выраженности хронического стресса у подростков на фоне применения техник регуляции эмоциональных состояний (когнитивная переоценка и подавление) оценивали с помощью метода полуструктурированного интервью и вопросника в группе подростков (n=261), средний возраст которых составил около 14,5 года. В ходе работы проанализированы отдельные показатели общего метаболизма (соотношение талии и бедер, систолическое и диастолическое артериальное давление), маркеры воспалительного процесса в организме (уровень базальной и стимулированной секреции провоспалительных цитокинов в ответ на бакте-

риальный антиген), а также чувствительность к глюкокортикоидам.

По результатам проведенного анализа не зафиксировано достоверного влияния факторов хронического стрессового воздействия, равно как и изменений в ответ на терапевтические интервенции с применением техник когнитивной переоценки или подавления, на физиологические показатели ($p>0,1$). Применение методик регуляции эмоциональных состояний позволяло ослаблять взаимосвязь между выраженностью хронических стрессовых влияний и анализируемыми физиологическими показателями. По мере возрастания влияний хронических стрессоров среди подростков с более высокой когнитивной переоценкой наблюдали снижение показателей соотношения талия/бедро ($p=0,015$) и более низкое систолическое артериальное давление ($p=0,035$). Однако не зафиксировано уменьшения показателей в соотношении маркеров воспаления и чувствительности к глюкокортикоидам ($p>0,30$). Кроме того, по мере возрастания выраженности хронического семейного стресса у подростков с более высоким уровнем подавления отмечали более высокую стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов ($p=0,021$) и более низкую чувствительность к глюкокортикоидам ($p=0,015$), хотя уровни базального воспаления и метаболических маркеров оставались на прежнем уровне вне зависимости от техник подавления (все $p>0,50$).

Переоценка стрессовой ситуации как возможность саморазвития

Резюмируя итоги проведенной работы, авторы пришли к заключению о том, что типы стратегий регуляции эмоциональных состояний в подростковом возрасте могут определять степень, в которой хронические стрессовые воздействия в семье влияют на характеристики метаболических и иммунных процессов. Руководитель исследования Эмили Дж. Джонс (Emily J. Jones) отметила: «Несмотря на необходимость более масштабных исследований затронутого нами вопроса, полученные результаты подтверждают идею о том, что переоценка стрессовой ситуации полезна в долгосрочной перспективе – это может быть так же просто, как переосмыслить плохую ситуацию, думая об этом, как об игровой задаче или возможности для роста».

Jones E.J., Lam P.H., Hoffer L.C. et al. (2018) Chronic Family Stress and Adolescent Health. Psychosom. Med., 80 (8): 764–773. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000624.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

www.umj.com.ua

Интеллектуальные особенности детей, рожденных с применением вспомогательных репродуктивных технологий

Установлено возрастание риска формирования интеллектуальной дисфункции у детей.

Истоки и распространенность интеллектуальных дисфункций у детей

Интеллектуальный дефицит – состояние, определяемое наличием трудностей в познавательных процессах, обучении, коммуникации, запоминании, принятии решений и суждениях. Поиск этиологических факторов подобных нарушений в большинстве случаев затруднен. По данным J. Bourke, N. de Klerk, T. Smith и соавторов (2016), распространенность интеллектуального дефицита у детей, родившихся в Австралии за период 1983–2005 гг., составила 17 на 1000 живорожденных младенцев по сравнению с более ранними оценками, зафиксированными в 1983–1992 гг., – 14,3 на 1000 детей. По словам авторов, указанные отличия можно объяснить главным образом повышением распространенности легких и умеренных когнитивных нарушений.

В настоящее время применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) приобретает все большую актуальность. Так, в Австралии около 4,3% детей рождается в результате применения ВРТ. В то же время, по существующим данным, активное использование указанных технологий ассоциируется с повышением риска формирования интеллектуальных дисфункций у новорожденных. Результаты отдельных исследований свидетельствуют, что механизмы подобного влияния могут быть обусловлены рядом возможных факторов. В частности, процедуры ВРТ могут выступать в роли триггера эпигенетических процессов у развивающегося эмбриона, приводя к формированию тех или иных нарушений. Кроме того, обращаемость к подобного рода технологиям репродукции обусловлена особенностями соматического статуса будущих родителей и их возрастом. Это является причиной возрастания риска осложнений беременности, неблагоприятных перинатальных исходов и врожденных дефектов развития у ребенка, которые, в свою очередь, определяют более высокий риск неврологических осложнений. Тем не менее в настоящее время представлено лишь несколько исследований, посвященных изучению взаимосвязей между ВРТ и интеллектуальными дисфункциями, а имеющиеся результаты достаточно противоречивы.

Вспомогательные репродуктивные технологии и интеллектуальные дисфункции у новорожденных

В новой работе, данные о которой опубликованы онлайн в журнале «Pediatrics» 30 ноября 2018 г., представлены результаты анализа причин, а также вероятных взаимосвязей между применением ВРТ и развитием у ребенка интеллектуальной недостаточности. Цель исследования – изучить потенциальные риски формирования интеллектуальных дисфункций у детей, рожденных с помощью ВРТ, по сравнению с детьми контрольной группы и описать известные причины интеллектуального дефицита в каждой из анализируемых подгрупп. В представ-

ленной работе проведена оценка популяционных данных из выборки младенцев, рожденных в Западной Австралии в 1994–2002 гг. (n=210 627), с последующим периодом наблюдения в течение по меньшей мере 8 лет. Распространенность интеллектуальных дисфункций сравнивали в группах детей, появившихся на свет в результате применения ВРТ, и родившихся естественным путем. Оценку рисков развития интеллектуального дефицита проводили, используя модель регрессии Пуассона. Кроме того, осуществлен учет таких параметров, как срок гестации и число развивающихся эмбрионов.

тической инъекции сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection – ICSI). У детей, зачатых с помощью метода искусственного оплодотворения ICSI, отмечали более высокий уровень риска формирования наблюдаемых интеллектуальных изменений по сравнению с рожденными в результате применения технологий экстракорпорального оплодотворения *in vitro*. Кроме того, у таких детей с большей вероятностью идентифицировали известные генетические нарушения как непосредственную причину интеллектуального дефицита – 27,6% детей (ICSI) в сравнении с 12,9% детей (технология оплодотворения *in vitro*) и 11,9% детей, рожденных естественным путем соответственно.



ленной работе проведена оценка популяционных данных из выборки младенцев, рожденных в Западной Австралии в 1994–2002 гг. (n=210 627), с последующим периодом наблюдения в течение по меньшей мере 8 лет. Распространенность интеллектуальных дисфункций сравнивали в группах детей, появившихся на свет в результате применения ВРТ, и родившихся естественным путем. Оценку рисков развития интеллектуального дефицита проводили, используя модель регрессии Пуассона. Кроме того, осуществлен учет таких параметров, как срок гестации и число развивающихся эмбрионов.

По данным проведенного анализа установлено, что у детей, зачатых с применением ВРТ, отмечали незначительное возрастание риска формирования интеллектуального дефицита (отношение рисков (ОР) 1,58; доверительный интервал (ДИ) 95% 1,19–2,11) даже в случаях, когда анализ был ограничен оценкой состояния новорожденных из одноплодной беременности (ОР 1,56; ДИ 95% 1,10–2,21). Кроме того, риск формирования тяжелого интеллектуального дефицита возрастал более чем в 2 раза у глубоко недоношенных новорожденных, а также в случаях применения технологии интрацитоплазма-

Технология ICSI и риски осложнений для плода и новорожденного

Резюмируя итоги, авторы клинического системного исследования пришли к выводу о том, что риск формирования интеллектуальных дисфункций среди детей, родившихся в результате применения ВРТ, в Западной Австралии в 1994–2002 гг. значительно возрос. Однако для оценки значимых изменений в клинической практике использования ВРТ необходимы дальнейшие наблюдения таких детей в более поздние периоды их развития. Все же, по мнению исследователей, значимость имеющихся результатов не вызывает сомнений, поскольку во многих странах ВРТ находит все большее применение. Полученные данные демонстрируют риск неблагоприятного течения беременности и преждевременных родов в результате распространенного применения технологий ICSI.

Hansen M., Greenop K.R., Bourke J. et al. (2018) Intellectual Disability in Children Conceived Using Assisted Reproductive Technology. Pediatrics, Nov. 30 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского медицинского журнала».
www.umj.com.ua

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
№НО20730 от 11 апреля 2019 года

Торговое название СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

Международное непатентованное название Тиотропия бромид

Лекарственная форма

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

Состав

1 ингаляция содержит *активное вещество* – тиотропия бромид 2,5 мгк (эквивалентно 3,124 мгк тиотропия бромида моногидрата)

2 ингаляции соответствуют 1 лечебной дозе *вспомогательные вещества*: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, 1М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа Респираторная система. Препараты для лечения обструктивных заболеваний верхних дыхательных путей. 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 для пациентов с 6 лет и старше с тяжелой бронхиальной астмой, перенесших одно или несколько тяжелых обострений астмы в течение последнего года (см. полную инструкцию, разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамические свойства»).

Способ применения и дозы

Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ предназначен только для ингаляций и только через ингалятор РЕСПИМАТ.

Две ингаляции составляют одну лечебную дозу.

Взрослые – рекомендуемая доза составляет две ингаляции с помощью ингалятора РЕСПИМАТ, что соответствует 5 мгк тиотропия бромида, один раз в день, в одно и то же время дня.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней применения препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ.

У взрослых пациентов с тяжелой астмой препарат следует применять в дополнение к ингаляционным кортикостероидам (≥800 мгк будесонида/сут. или эквивалентной дозы) и по меньшей мере к одному препарату для контроля симптомов заболевания.

Особые группы пациентов *Ложным пациентам* необходимо использовать препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Пациенты с нарушениями функции почек могут 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.

Пациентам детского возраста

Бронхиальная астма Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет составляет 5 мгк тиотропия бромида в виде двух ингаляций с помощью ингалятора РЕСПИМАТ один раз в сутки в одно и то же время суток. У подростков (в возрасте 12–17 лет) с тяжелой астмой препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять в дополнение к ингаляционным кортикостероидам (>800–1600 мгк будесонида/сут. или эквивалентной дозы) и по меньшей мере одному препарату для контроля симптомов заболевания или к ингаляционным кортикостероидам (400–800 мгк будесонида/сут. или эквивалентной дозы) и двум препаратам для контроля симптомов заболевания.

У детей (в возрасте 6–11 лет) с тяжелой астмой препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ следует применять в дополнение к ингаляционным кортикостероидам (>400 мгк будесонида/сут. или эквивалентной дозы) и по меньшей мере одному препарату для контроля симптомов заболевания или к ингаляционным кортикостероидам (200–400 мгк будесонида/сут. или эквивалентной дозы) и двум препаратам для контроля симптомов заболевания. Безопасность и эффективность препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ у детей в возрасте 6–17 лет с астмой средней степени тяжести не установлена. Безопасность и эффективность препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ у детей в возрасте до 6 лет не установлена. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах «Фармакокинетика» и «Фармакодинамика», но рекомендации по дозировке отсутствуют.

ХОБЛ Данные о применении препарата при ХОБЛ у детей и подростков до 18 лет нет. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Муковисцидоз Эффективность и безопасность препарата не установлены.

Способ применения Для обеспечения правильного применения препарата врач или другой медицинский работник должны показать пациенту как правильно использовать ингалятор.

Побочные действия

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

Побочные действия определены со следующей частотой: очень часто: ≥1/10; часто: ≥1/100 <1/10; нечасто: ≥1/1,000 <1/100; редко: ≥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	Нечасто	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	Редко
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Редко	Нечасто
Ларингит	Редко	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны ЖКТ		
Сухость во рту	Часто	Нечасто
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 кожи и подкожных тканей, со стороны иммунной системы		
Сыпь	Нечасто	Нечасто
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 опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей		
Отек сустава	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочеиспускания	Нечасто	Неизвестно
Дизурия	Нечасто	Неизвестно
Инфекция мочевыводящих путей	Редко	Редко
Описание отдельных нежелательных реакций		

В контролируемых клинических исследованиях при ХОБЛ часто наблюдались антихолинергические нежелательные эффекты, например, сухость во рту, которая отмечалась примерно у 2,9% пациентов. При астме частота сухости во рту составляла 0,83%.

Серьезные нежелательные эффекты, связанные с антихолинергическим действием, включают глаукому, запор, кишечную непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость, и задержку мочи.

Дети Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей были идентичными, как у взрослых.

Другие особые группы пациентов С увеличением возраста может произойти усиление антихолинергических эффектов.

Противопоказания гиперчувствительность к тиотропия бромиду, атропину или его производным (ипратропию, окситропию) или к любому из вспомогательных веществ

Лекарственные взаимодействия Хотя формальные исследования межлекарственного взаимодействия не проводились, тиотропия бромид применялся совместно с другими препаратами, широко используемыми в лечении ХОБЛ и астмы, включая лечение симпатомиметическими бронходилататорами, метилксантинами, пероральными и ингаляционными стероидами, антигистаминными средствами, муколитиками, модификаторами лейкотриенов, кромоны и анти-IgE антителами без клинических признаков лекарственного взаимодействия.

Изменений воздействия тиотропия бромида за счет β₂-агонистов длительного действия или ингаляционных кортикостероидов (ИКС) не обнаружено. Совместное применение СПИРИВА РЕСПИМАТ с другими антихолинергическими препаратами не изучалось и поэтому не рекомендуется.

Особые указания Препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, как бронходилататор, применяемый один раз в день для поддерживающего лечения, не должен применяться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма или для устранения остро возникающих симптомов.

В случае возникновения острых приступов следует использовать β₂-агонисты короткого действия.

СПИРИВА РЕСПИМАТ не следует использовать в качестве монотерапии 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, прием препарата 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. Клинический опыт применения СПИРИВА РЕСПИМАТ у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствует.

Пациентам следует проинструктировать относительно правильного приема СПИРИВА РЕСПИМАТ и избегать 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 прекратить прием препарата и немедленно обратиться к специалисту.

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.

Препарат 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 клинических 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 транспортным средством 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 у здоровых добровольцев не отмечалось системных антихолинергических нежелательных эффектов после приема однократной ингаляционной дозы до 340 мгк и не наблюдалось значимых нежелательных эффектов после 14-дневного приема до 40 мгк ингаляционных доз ипратропия бромида, помимо сухости во рту/глотке и слизистой носа, а также выраженного снижения слюноотделения начиная с 7-го дня. *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 применять по истечении срока годности.

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

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:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт 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-ingelheim.com

ЗОДАК®

ПОМОЖЕТ ИЗБАВИТЬСЯ ОТ АЛЛЕРГИИ



ЗОДАК®

**МНН: ЦЕТИРИЗИН
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 10 МГ
КАПЛИ, 10 МГ/МЛ, 20 МЛ**

- Капли: 20 мл препарата содержат активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 0,200 г.
- Таблетки, покрытые оболочкой: одна таблетка содержит активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 10 мг.

Показания к применению:

Кулирование симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита (полиноз, сенная лихорадка); купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы. Таблетки предназначены для взрослых и детей старше 6 лет. Капли предназначены для взрослых и детей старше 2 лет.

Способ применения и дозировка:

Капли, 10 мг/мл, 20 мл: Дети в возрасте 2 - 6 лет: 2,5 мг дважды в сутки (5 капель два раза в сутки). Дети в возрасте 6 - 12 лет: 5 мг дважды в сутки (10 капель два раза в сутки). Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (20 капель). Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг: Дети в возрасте 6 - 12 лет: 5 мг дважды в сутки (по ½ таблетки два раза в сутки). Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (1 таблетка).

Капли РК-ЛС-5№004167 от 15.07.2016 г., без ограничения срока действия.
Таблетки, покрытые оболочкой: РК-ЛС-5№019361 от 08.11.2017 г., без ограничения срока действия.

Противопоказания:

Таблетки, покрытые оболочкой и капли: повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата. производным гидроксизина или пиперазина; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); пациенты с наследственными нарушениями (редкой наследственной галактоземией, наследственной непереносимостью лактазы либо мальабсорбцией глюкозы и галактозы); беременность и период лактации. Таблетки, покрытые оболочкой: детский возраст до 6 лет. Капли: дети в возрасте до 2-х лет.

Побочные действия:

Часто - утомляемость, головокружение, головная боль, боли в животе, сухость во рту, тошнота, легкая сонливость, фарингит. Не часто - чувство возбуждения, парестезия, диарея, зуд, слабость, усталость, сыпь.

Лекарственные взаимодействия:

Фармакокинетические исследования взаимодействия цетиризина и псевдоэфедрина, антипирина, циметидина, эритромицина, кетоконазола, азитромицина, глипизиды, диазепала не выявили никаких доказательств неблагоприятных фармакодинамических взаимодействий.

e-mail: quality.info@sanofi.com

email: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

ТОО «Санofi-авентис Казахстан», 050013,
РК, г. Алматы, пр-т Назарбаева, 187 «Б»
Тел.: +7-727-244-50-96 / Факс: +7-727-258-25-96

Особые указания:

В терапевтических дозах клинически значимых взаимодействий со спиртом не продемонстрировано (при уровне спирта в крови 0,5 г/л). Тем не менее, при одновременном приеме алкоголя необходимо соблюдать осторожность. Необходимо уделять особое внимание пациентам, которые подвержены воздействию факторов, предрасполагающих к задержке мочеиспускания (например, поражения спинного мозга, гиперплазия простаты), так как Зодак® может повысить риск задержки мочеиспускания. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пациентам с эпилепсией и риском развития судорог. Капли: метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные). Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Пациенты, которые намерены сесть за руль, участвовать в потенциально опасных операциях или управлять станочным оборудованием, не должны превышать рекомендуемую дозу. Им следует также принимать в расчет реакцию их организма на определенный препарат.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО
ПРИМЕНЕНИЮ**

SANOFI