

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован в  
Министерстве связи и информации РК  
№12055-Ж, свид. о перерегистрации  
от 14.10.2011 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
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)  
Нургушаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нұртолқын

Журналисты:  
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Орлова Светлана

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 РК лекарственных  
средств и различных предметов  
медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050012, Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4  
Тел: +7(727)327-72-45, 292-65-66, 292-90-25  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 12 (28), 2013 Педиатрия

**Уважаемые коллеги!**



Традиционное интервью, открывающее очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», мы взяли у председателя правления ОО «Союз педиатров», профессора Машкеева Ауке-на Киясовича, который отмечает в эти дни свой юбилей. Сделанный им много лет назад выбор профессии определил его судьбу, а стране подарил замечательного врача, профессионала своего дела. Интересные факты его биографии, профессиональной и научной деятельности вызовут несомненный интерес у читателя. Научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии в педиатрии и детской хирургии», посвященная юбилею Аукена

Киясовича, стала достойной оценкой его заслуг. Работа конференции также освещена на страницах журнала.

Большая рубрика посвящена материалам прошедшего на высоком уровне VI Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который собрал на секции по педиатрии ведущих педиатров стран СНГ.

В номере мы подняли актуальные вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы, ОРВИ, ротавирусной инфекции и других заболеваний детского возраста.

Врачам-педиатрам будут полезны клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией и по ведению детей с болезнью Гоше.

Круг вопросов, которые мы охватываем в журнале, с каждым разом расширяется, и мы будем рады любым конструктивным замечаниям, пожеланиям и предложениям.

Желаю вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Аукену Киясовичу Машкееву исполняется 80 лет! .....	5
Инновационную медицинскую помощь детям! .....	10

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией.....	14
Клинические рекомендации по ведению детей с болезнью Гоше .....	23

## ПЕДИАТРИЯ В РАМКАХ КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»

Часто длительно болеющие, или Что делать будем? .....	28
Лечение внебольничных пневмоний у детей .....	33
Полиоксидоний – барьер от гриппа и ОРВИ, других инфекций и бронхиальной астмы.....	37

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Новый пробиотик Энтерожермина в лечении ОКИ у детей с ротавирусной инфекцией. <i>Лагир Г.М., Кондрашова Л.Н., Мыльников Р.Г., Дулик Л.В.</i> .....	42
Открытое рандомизированное сравнительное исследование кларитромицина и эритромицина при лечении детей с внебольничной пневмонией. <i>Пинг-Инг Ли, Мэй-ХванВу, Ли-Мин Хван, Джн-Мин Чен, Чин-Юн Ли</i> .....	47
Пятилетний опыт лечения мукополисахаридоза I типа в Санкт-Петербурге. <i>Бучинская Н.В., Костик М.М., Дубко М.Ф., Калашикова О.В., Часнык В.Г.</i> .....	54
Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей/ <i>Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К.</i> .....	61

## ОБЗОРЫ

Эффективность Флавамед в лечении ОРВИ у детей. <i>Харченко Ю.П.</i> .....	68
Хроническая обструктивная болезнь легких – взгляд педиатра. <i>Волков И.К.</i> .....	72
Особенности муколитической терапии кашля у детей. <i>Измайлова С.Х.</i> .....	78
Вегетарианство у детей: педиатрические и неврологические аспекты. <i>Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Шелковский В.И.</i> .....	81
Патогенетические основы повышения эффективности наружной терапии атопического дерматита у детей. <i>Смирнова Г.И.</i> .....	86

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Оптимизация тактики ведения детей, страдающих хроническим тонзиллитом. <i>Бурак В.Н., Пошехонова Ю.В., Шабан Н.И.</i> .....	94
Антибиотико-ассоциированная диарея у детей .....	98

## КЛУБ ПЕДИАТРОВ: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика. <i>Недельская С.Н., Ярцева Д.А.</i> .....	102
Роль антилейкотриенового препарата монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой. <i>Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Давидовская Е.И., Сачек М.М.</i> .....	106

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение. <i>Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю.</i> .....	116
Посткоревой облитерирующий бронхиолит у ребенка 1 года 1 месяца. <i>Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Пушко Л.В., Горбунов А.В., Рогаткин П.С., Марченков Я.В., Шаляпина О.В., Колтунов И.Е.</i> .....	123

НОВОСТИ .....	127
---------------	-----

# Аукену Киясовичу Машкееву исполняется 80 лет!

19 октября академик Академии профилактической медицины Казахстана, председатель правления ОО «Союз педиатров», профессор Машкеев Аукен Киясович празднует свое 80-летие. Накануне юбилея наш корреспондент встретился с Главным Детским Доктором, которого знают и уважают не только в Казахстане, но и далеко за его пределами, а также его сестрой – Светланой Киясовной Айтбаевой.



**– Уважаемый Аукен Киясович, когда Вы поняли, что посвятите свою жизнь медицине?**

– В августе, после окончания средней школы я поступил в горный институт, а в сентябре при родах погибла моя мама. Тогда я и решил, что стану врачом.

**– Почему именно педиатрия? Чем привлекла Вас именно эта область медицины?**

– Через год после трагедии я приехал в Алма-Ату поступать в медицинский институт. Тогда и произошла незабываемая встреча с доцентом Сидоровым – он уговорил меня подать документы на педиатрический факультет.

**– Какими были для Вас годы учебы в институте? Что Вы можете сказать о своих педагогах, наставниках?**

– Студенческие годы – замечательные годы. Учеба в институте сильно повлияла на мое становление, у меня появилось много хороших друзей, наставников.

Педагоги в институте были за-

мечательные: ассистенты у постели больного обучали пальпировать, работать со стетоскопом, вместе заполняли истории болезни. Профессора были очень грамотные – Глозман, Никонова, Барлыбаева, Бисенова и др. Многие преподаватели были эвакуированы из Москвы, Украины. А латынь нам преподавали необычным методом – заставляли учить стихи на этом древнем языке.

Аклима Бисеновна Бисенова, будучи заместителем министра здравоохранения Казахской ССР, дала мне путевку в научный мир, отправив в Москву – в клиническую ординатуру, затем в аспирантуру. После возвращения в Алма-Ату долгие годы я работал под ее руководством в НИИ педиатрии.

В Москве, уже проходя клиническую ординатуру, а затем обучаясь в аспирантуре, моими научными руководителями стали академик Г.Н. Сперанский, профессора Р.Л. Гамбург, Ю.Е. Вельтищев, М.П. Матвеев.

Георгию Несторовичу Сперанскому в то время было 93 года, он являлся создателем отделений для «малюток» еще в дореволюционной России. Раиса Львовна Гамбург – удивительный человек, настоящий

ученый, мой официальный научный руководитель. Юрий Евгеньевич Вельтищев – самородок, уроженец деревни Ивантеевка из Подмосквья великолепно играл на фортепиано, знал несколько иностранных языков. Михаил Павлович Матвеев – настоящий интеллигент.

Забавный случай произошел со мной на встрече с Михаилом Павловичем. Во время нашей беседы профессор закинул ногу на ногу, я решил поступить также. Но мои бедные ботинки на фоне его дорогих импортных выглядели непрезентабельно. В следующий раз я до блеска начистил свои, и в общем-то они выглядели не так уж плохо.

Не могу не вспомнить академика Т.Ш. Шарманова. Торегельды Шарманович – научный консультант моей докторской диссертации.

Все мои наставники – ярчайшие личности, люди высочайшей культуры, о них можно говорить бесконечно!

**– Почему пройдя московскую клиническую ординатуру по «Детской нефрологии» и защитив кандидатскую диссертацию, Вы изменили специ-**



**ализацию на «Гастроэнтерологию» и «Детское питание»?**

– По окончании аспирантуры я вернулся в Алма-Ату. Конечно, думал о докторантуре, но не было среды, клиники, базы по нефрологии. Да и работая заместителем директора НИИ педиатрии очень много времени проводил на работе. С нефрологией пришлось попрощаться.

Выезжая в регионы с целью обследования состояния детей, мною был собран огромный материал, написана программа по детскому питанию. Я ознакомил с программой Торегельды Шармановича (в то время министра здравоохранения Каз ССР), и он включил мои разработки в качестве фрагмента в свой доклад на заседании Академии медицинских наук в Москве. Профессор Т.Ш. Шарманов стал член-корреспондентом АМН СССР, а я, взяв творческий отпуск, обобщил собранный материал и защитил докторскую диссертацию по детскому питанию.

**– Аукен Киясович, Вы долгие годы возглавляли НЦ Педиатрии и детской хирургии МЗ РК, курировали научную деятельность отрасли, будучи заместителем министра здравоохранения РК. Приходилось ли Вам обращаться к руководству государства для решения каких-либо проблем, в частности открытия онкогематологического центра?**

– Централизованное управление здравоохранением и работа в государственных учреждениях в прежние времена не предполагало обращение куда-либо, минуя вышестоящие инстанции. А вот будучи председателем правления Союза педиатров, я имел неудачный опыт письменного обращения к Президенту страны с просьбой увеличить «унизительно низкую зарплату врачей-педиатров», но получил формальную отписку из Министерства здравоохранения РК. Пустое это дело...

Когда я был Директором НИИ педиатрии, я поддержал инициативу

организации онкогематологического центра, так как в Казахстане были на то основания. Доктор медицинских наук К.О. Омарова, специалист в этой области, прошедшая московскую школу, «подтянула» своих коллег из России и Беларуси. Вскоре при поддержке немецкого фонда «КЭР-Германия» было открыто отделение на 60 коек в нашем НИИ и на 40 коек в Караганде. Со временем отделение, несмотря на тяжелые условия, стало работать, а Кулян Омаровна создала «школу», подготовив профессиональных специалистов. На сегодня мы имеем отдельно стоящий корпус для онкогематологических детей, отвечающий мировым стандартам. Успешно проведено около 10 операций по пересадке костного мозга и стволовых клеток. В результате появилась надежда на излечение от миелолейкоза.

В Министерстве здравоохранения в должности заместителя министра я проработал два года, курировал науку и кадры. В то время научная деятельность республиканских НИИ планировалась в соответствии с реализацией бюджетной политики государства посредством использования таких инструментов воздействия на бюджетную систему региона, как целевые программы. Программно-целевой метод являлся одним из эффективных методов государственного воздействия на развитие экономики и социальной политики во многих странах.

Сейчас научная деятельность осуществляется на основе конкурсных заявок на грантовое финансирование научных исследований после прохождения многоэтапной экспертной оценки. Считаю, что это прогрессивный метод, так как грантовое финансирование выделяется на проведение научных исследований в целях повышения уровня научно-исследовательских работ, научно-технического потенциала и конкурентоспособности научных организаций и их коллективов, а также ученых. Таким образом, сократится количество докторских и кандидатских диссертаций, не имеющих практической значимости, да и система против плагиата заработает.

В настоящее время завершаем свой проект с трехгодичными пилотными исследованиями, пора задуматься о новом.

**– НЦ педиатрии и детской хирургии – это ведущее лечебное учреждение Казахстана, где оказывается специализированная медицинская помощь. На одном из первых мест в структуре заболеваемости детей находятся заболевания органов пищеварительной системы. Какова доля заболеваний печени в структуре патологии гастроэнтерологического отделения НЦ, организованного Вами?**

– К сожалению, объективной статистики нет. Я думаю, что заболевания ЖКТ находятся на 1 месте. Помимо пищеварительной функции, желудочно-кишечному тракту определена и защитная функция. Поэтому, если страдает ЖКТ, страдают и другие системы организма.

В НЦ нет гепатологического отделения, а в наше гастроэнтерологическое отделение поступают дети с печеночной патологией, как с сопутствующей. Как правило, это онкогематологические больные, т.к. комплексное лечение имеет побочные явления.

**– Насколько сегодня протоколы лечения соответствуют международным стандартам лечения? Как Вы считаете, необходимо ли «слепо» следовать утвержденным протоколам лечения или нужно индивидуально подходить к каждому ребенку?**

– Протоколы – это основа лечения, но индивидуальный подход не исключается.

**– Решены ли в Казахстане вопросы ранней диагностики и лечения детей с врож-**

**денными пороками развития желудочно-кишечного тракта?**

– Ранняя диагностика проводится уже в роддоме. Пороки развития лечатся оперативным путем. В целом, эта проблема в Казахстане решена.

**– Существует мнение, что генерики не могут быть на 100% биоэквивалентны оригинальным препаратам. Как Вы считаете, какие препараты лучше применять детям: оригинальные или генерики?**

– Генерик есть генерик. Предпочтительнее применять оригинальные препараты, но не всем они доступны по цене. Если фирма-производитель зарекомендовала себя положительно, то и производимые ею генерики качественные, дешевле оригинальных ЛС.

**– Во всем мире сейчас развивается телемедицина – по сути, это и есть консультации по телефону, Скайпу и электронной почте. Ваше отношение к данному виду оказания медицинских услуг?**

– В Казахстане телемедицина развита на уровне телеконсультаций. На Западе для этого собираются специалисты разных специальностей, проводят консилиум, решают вопросы о дополнительном обследовании, принимают решение о назначении терапии. Причем пациент и консилиум могут находиться не только в разных странах, но и на разных континентах.

На мой взгляд, у нас пока полноценной телемедицины нет.

**– Уважаемый Ауцен Киясович, любое заболевание легче предотвратить, чем лечить. Как решаются вопросы профилактики и ранней диагностики заболеваний пищеварительной системы у детей на уровне поликлиник?**

– Рациональное детское питание

– это и есть лучшая профилактика. Грудное вскармливание – основное питание и защита от болезней. Нужно пользоваться потенциалом, данным нам природой.

Ни население, ни врачи не озабочены нарушениями функции пищеварительного тракта ребенка. Часто мамы самостоятельно назначают своим детям регидрон, ферментные препараты, антибиотики.

К сожалению, ни те, ни другие не думают о последствиях.

**– НЦ педиатрии и детской хирургии – это научно-исследовательское учреждение. Каков вектор научных исследований отделения гастроэнтерологии НЦ?**

– О векторе говорить не приходится – для этого нужен научно-исследовательский центр. Мои ученики продолжают изучение наследственно-генетических заболеваний ЖКТ в клиническом разрезе. В нашем отделении мы продолжаем изучение целиакии. 18 тыс. школьников из группы риска были обследованы на глютенотолерантность, у части детей выявлена целиакия. Существует множество синдромов, которые нужно верифицировать, что сделать без генетической лаборатории невозможно. К счастью, в нашем Центре такая лаборатория есть.

**– НЦ педиатрии и детской хирургии – это учебная база для будущих докторов и практикующих врачей для повышения квалификации. Устраивает ли вас уровень подготовки студентов, молодых специалистов, практикующих врачей, которые приходят к вам в НЦ?**

– Не устраивает.

**– Отвечает ли современным требованиям материально-техническое оснащение отделения гастроэнтерологии?**

– Вполне.

**– Ауцен Киясович, удовлетворены ли Вы состоянием педиатрической службы сегодня? Как, по-вашему, можно изменить что-то конкретно в этой очень важной области медицины?**

– Это очень больной вопрос. ПМСП переживает трудное время, не хватает педиатров первичного звена, страдает амбулаторно-поликлиническая служба. Бакалавры не хотят работать участковыми врачами, так как нет материальной заинтересованности. Со временем, лет через 10–15 произойдет замена участковых врачей семейными докторами и врачами общей практики (по типу «земских докторов»). А пока эта проблема остается открытой.

Кроме того, страдает педиатрическая наука, преподавательский состав не пополняется перспективными выпускниками. В советское время существовала практика направления в целевую аспирантуру при ведущих институтах России, Украины отличившихся студентов, происходило постепенное пополнение молодыми учеными. Сейчас есть возможность направлять в зарубежные медуниверситеты...

К сожалению, старшее поколение уходит, нечем восполнить кадровый дефицит.

**– Если бы можно было все начать сначала, что бы Вы поменяли?**

– Не жалею, что когда-то выбрал медицину, но грустно, что педиатрическая служба находится в таком плачевном состоянии.

**– Ваш жизненный принцип.**

– Все должно быть честно и по справедливости.

Справедливость – основа основ.

**– Обычно в юбилей высказываются пожелания виновнику торжества. Если изменить традиции: что юбиляр хотел бы пожелать своим пациентам, коллегам, будущим врачам?**

– Самое главное – здоровья, счастья и чтобы мечты сбывались.

– Светлана Киясовна, вся медицинская общественность знает Аукена Киясовича, как Доктора, Ученого, Организатора, а какой он брат?

– Все начинается с семьи....

Чтобы понять, какой уникальный и редкий человек мой старший брат хочу рассказать о нашей семье.

Аукен, сестра Кулян и я выросли в очень дружной семье, в атмосфере любви, взаимного уважения и доверия. Если говорить об Аукене, необходимо вспомнить наших родителей.

Мама – Нұрпия Изтілеуқызы, миниатюрная женщина, добрейшей души человек. Ее любили за то, что она, не задумываясь, приходила на помощь, делилась последним. Среди наших соседей было много семей, у кого отцы не вернулись с фронта, и мама старалась заботиться о них, подкармливала их детей. Нас учила не делить людей по статусу, возрасту, внешней привлекательности. Говорила: «Каждый человек достоин уважения, и каждый красив по-своему. И еще, если делаешь подарок, подари то, что самому очень нравится».

Мама очень легко, быстро и бесшумно все делала. В нашем доме никогда не было сказано грубого слова, не гремела посуда.



Аукен Киясович с сестрой - Светланой Киясовной в театре

Она великолепно пела, участвовала в айтысах, вокруг нее всегда были родные, близкие, соседи.

Наши родители были идеальной парой, мама очень любила отца. Когда мы подросли, она хотела сделать папе подарок – родить еще одного сына, чтобы в семье было две девочки и два мальчика. Но во время родов, мама не вышла из наркоза, и вдруг волшебная сказка оборвалась... Мне было всего лишь 7 лет.

Папа – Киясбай Мәшкенұлы – юрист: следователь, прокурор, судья района; честный и принципиальный человек.

Неизгладимые впечатления оставил один эпизод. Послевоенные голодные годы. Как-то зимой мама приготовила лапшу из муки, привезенной односельчанином якобы от отца. Поздним вечером за ужином, отец, узнав об этом факте, отказался от ужина, а Аукена заставил по следам от полозьев саней выяснить из какого дома привезли муку и вернуть мешок.

Другой случай – когда я заканчивала школу, моя учительница прямым текстом сказала, что мне не светит за-

служенная золотая медаль, если мой отец не даст барана. Конечно же отец отказался, и учительница поставила мне на выпускных экзаменах четверку, тем самым лишив меня медали.

Будучи эрудированным человеком, папа привил нам любовь к книгам; сам он очень грамотно и красиво говорил, в речи его не было ни одного лишнего слова. Он никогда не позволял ни себе, ни нам плохо о ком-нибудь отзываться. С уважением относился ко всем, обращаясь на «Вы», даже к детям. Помню, когда я с семьей жила в Москве, в письмах ко мне он обращался: «Доченька, как Вы там?...».

Доверие. Папа считал, что детям нужно доверять. Доверие порождает ответственность, а ответственность в свою очередь самостоятельность. Наверное, поэтому в 7 лет, я уже самостоятельно ходила в магазин, и, вспоминая как было при маме, покупала необходимые продукты.

С детства, несмотря на разницу в 11 лет, у нас с братом сложились очень теплые, доверительные отношения. Мы ценим, любим, уважаем друг друга. Аукен бережно относится ко мне, скрывает когда попадает в больницу. О перенесенных операциях я узнаю постфактум.

У Аукена с детства проявились спортивные способности: он занимался, боксом, настольным теннисом, хорошо играл в шахматы. Мы и сейчас часто посещаем бильярдную, выезжаем на природу.

Доверие отца дорогого стоило. Даже в выборе профессии не оказывалось давления.



Аукен Киясович с женой - Сауле Ергалиевой и с детьми: Ботагоз и Батырбек



Вероятно, наша природа, горы, романтика, предвкушение экспедиций повлияли на выбор профессии Аукуна. Он поступил в горный институт, но в сентябре, когда не стало нашей мамы, Аукен оставил учебу, вернулся домой, ведь он – старший сын, и пришлось помогать по хозяйству, присматривать за нами с сестрой, работать в школе пионервожатым...

Трагедия нашей семьи в дальнейшем определила профессиональную судьбу Аукуна. Очень сложно было ему принять решение о дальнейшей учебе: с одной стороны – надо помогать отцу, с другой – было желание учиться. Отец сказал, что учиться необходимо, но решение Аукен должен принять сам. И это его решение, как оказалось, стало судьбоносным, он поступил в медицинский институт.

Послевоенные студенческие годы были тяжелым временем, Аукен был очень худым (чувствовалось, что перед очередной стипендией недоедал), но он с юмором отзывался об этом периоде, его увлекали занятия.

Именно учеба на педиатрическом факультете, общение с детьми, как мне кажется, нашла свое выражение в характерной черте личности Аукуна: он был наделен способностью понимать больного ребенка, сочувствовать ему, мгновенно принимать решения. Эта его особенность – богатство сердечной доброты – передалась ему от мамы.

Мой брат, интеллигент с большими добрыми глазами при необходимости проявляет решительность, борется за справедливость, не приемлет ложь и фальш, не преклонялся перед начальством всех уровней, не копил деньги. Для него главная благодарность – это здоровье его маленьких, чистых душой, пациентов.

Для Аукуна «родимую обителью» стал Научный центр педиатрии и детской хирургии (в прошлом НИИ педиатрии), которому отдано 50 лет преданного служения: около 20 лет из них заместителем, 7 лет Директором центра. За 2 года, работая заместителем министра здравоохранения, он объездил все регионы Казахстана, inspectируя состояние лечебных учреждений в самых отдаленных уголках республики, оказывая содействие в госпитализации маленьких паци-

ентов из малообеспеченных и многодетных семей. А потом сказал: «Лучше я десяток детей вылечу, чем буду просиживать в светлом кабинете», и вернулся к врачебной деятельности, возглавив Областную детскую больницу. Когда ему предложили вернуться в родной НИИ педиатрии, коллектив больницы с сожалением расставался с Доктором с большой буквы, многие не могли сдержать слез. И сегодня, в свои 80 лет стремление приносить пользу людям не покидает его – Аукен Киясович продолжает работать главным научным сотрудником Центра, главным редактором журнала «Педиатрия», научным руководителем и консультантом молодых соискателей. К своей работе он всегда подходит с огромной ответственностью. Относясь с высочайшей требовательностью к научной точности и с глубоким уважением к фактам, он досконально выверяет диссертационные материалы своих учеников, вычитывает научные статьи авторов, готовит очередной креативный проект под грант, консультирует пациентов и лечит всю многочисленную родню.

Бывая в рабочем кабинете брата, не перестаю удивляться аккуратности до скрупулезности и педантичности, унаследованные от папы.

Будучи требовательным к себе, он так же воспитал своих детей. В семьях его детей Ботагоз и Батыра со-

блюдаются традиции, заложенные в нас нашими родителями. Я думаю, что Аукен – счастливый муж, счастливый отец, счастливый аташка 2 внуков и 4 внучек. Гены – великая вещь! Его дети тоже медики. Две внучки унаследовали от бабушек и дедушек музыкальный дар. Амина и Алия играют на фортепиано и скрипке, и несмотря на юный возраст уже выступают с концертами. Маленький Алихан учится играть на домбре.

### – Светлана Киясовна, что Вы пожелаете своему брату в этот славный юбилей?

– Здоровья, творческого долголетия. Искренне любимый своими учениками, благодарными пациентами, уважаемый коллегами, безгранично любимый близкими и родными – Аукен Киясович продолжает трудиться. Желание быть полезным во благо здоровья наших детей не позволяет ему расслабиться.

– Пока я работаю, я живу! – часто повторяет он.

Мне очень хочется, чтобы мой любимый старший брат написал книгу, в которой он, исходя из собственного опыта преодоления трудностей и невзгод, поделится жизненным опытом и знаниями, передаст потомкам свое богатое духовное наследие.

*Беседовала Айгуль РАХМЕТОВА*

**Аукен Киясович Машкеев** – заслуженный работник РК, академик Академии профилактической медицины Казахстана, профессор, доктор медицинских наук, лауреат государственной премии в области науки, заместитель председателя правления ОО «Союз педиатров» Казахстана, главный редактор журнала «Педиатрия и детская хирургия», главный научный сотрудник ГЭО НЦ педиатрии и детской хирургии Минздрава. Родился 19 октября 1933 года в ауле Кольбастау Кегенского района Алматинской области. В 1958 году окончил Казахский Государственный медицинский институт, клиническую ординатуру в НИИ педиатрии АМН СССР (г. Москва), аспирантуру при Центральном институте усовершенствования врачей (г. Москва). В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию по детской нефрологии. 1964–1981 годах – заместитель директора по научной работе НЦПДХ МЗ РК. 1985 – главный врач Областной детской больницы (г. Алма-Ата). 1985–1992 – директор НЦПДХ МЗ РК. 1992–1994 – заместитель министра здравоохранения РК. Автор 4 монографий, более (20) авторских свидетельств, 2 международных патентов, более 250 научных статей, методических рекомендаций и пособий для врачей. Под руководством А.К. Машкеева защищено 7 докторских, 17 кандидатских диссертаций. Награжден орденом «Знак Почета», «Отличник здравоохранения СССР», «Изобретатель СССР», медалью «Ветеран труда», удостоен почетного звания «Қазақстанның еңбек сіңірген қайраткері», Лауреат Госпремии СССР.

# Инновационную медицинскую помощь детям!

В г. Алматы 17–18 октября 2013 года прошла научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии в педиатрии и детской хирургии». Актуальность проведения международного форума обусловлена необходимостью повышения качества оказываемых медицинских услуг в педиатрической службе РК, привлечение внимания зарубежных партнеров к онкогематологической службе республики, а также актуализация в масштабах государства необходимости оказания помощи больным детям на международном уровне.



В работе конференции приняли участие более 300 делегатов из всех регионов страны – представители медицинских организаций, региональных управлений здравоохранения, международных организаций, видные деятели науки и практического здравоохранения Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья (Россия, Беларусь, Украина, Таджикистан, Кыргызстан, Великобритания, Германия, Испания, Чехия, Польша, Нидерланды), а также представители неправительственных организаций.

Организаторами мероприятия выступили Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК и общественное объединение «Союз педиатров Казахстана» при поддержке МЗ РК.

Главной особенностью конференции стали две юбилейные даты: 80-летие профессора А.К. Машкеева, ветерана отечественной педиатрии, проработавшего 50 лет в

НЦПиДХ и 20-летие Онкогематологического центра НЦПиДХ.

Директор Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПиДХ), профессор С.Г. Нукушева от имени оргкомитета поздравила всех участников с началом работы научно-практической конференции и обозначила цель настоящего форума – внедрение международного опыта в практику казахстанской педиатрии для оказания доступной, качественной и безопасной медицинской помощи детям.

Участников конференции приветствовала директор Департамента организации медицинской помощи МЗ РК А.Г. Тулеалиева: «Министерством здравоохранения уделяется огромное внимание вопросам онкогематологии – значительно улучшилось лекарственное обеспечение больных, появилась возможность применения современных, терапевтических программ. Поздравляю всех с 20-летием образования Онкогематологического центра и хочу

поблагодарить весь коллектив Центра за неоценимый вклад в развитие отечественной онкогематологии, который имеет общенациональное значение, а гостей конференции за плодотворное сотрудничество».

От имени Акимата г. Алматы участников конференции поздравила начальник Департамента здравоохранения по г. Алматы Ж.К. Касымжанова.

Торжественную часть завершило выступление детей, прошедших лечение в Онкогематологическом центре, с концертной программой. Бывшие пациенты смогли не только вернуться к полноценной жизни, но и достичь определенных высот в сфере культуры, языкознания, в творческой деятельности.

Пленарное заседание открыла профессор С.Г. Нукушева сообщением «Детскому Онкогематологическому центру НЦПиДХ 20 лет – достижения и перспективы».

Сауле Нукушева отметила, что в настоящее время казахстанские





Юбилар - профессор Машкеев А.К.

врачи имеют значительный опыт в сфере детской онкогематологии, периодически выезжают на стажировку и обучение в зарубежные клиники Чехии, Германии, Южной Кореи, Японии, США, а также в Центры детской гематологии России и Беларуси.

В среднем за год в Онкогематологическом центре НЦПДХ проходит лечение около 900 детей, 70% из них составляют дети с острым лейкозом. Всего за 20 лет существования Центра обследовано и пролечено более 3 тыс. детей с первично диагностированным острым лейкозом, и более 10 тыс. детей с другими гематологическими заболеваниями. Новым этапом развития онкогематологической службы в РК стало создание отделения для трансплантологии гемопоэтических стволовых клеток в НЦПДХ. Процент выздоровевших детей с острым лимфобластным лейкозом составил 80,1%, с острым миелобластным лейкозом – 61,0%.

Действительно, двадцать лет назад диагноз лейкоз для казахстанских детишек означал приговор. Процент вылеченных был ничтожно мал. В стране не хватало средств, о современных технологиях не было и речи. Были только врачи, вопреки

всему боровшиеся за выздоровление маленьких пациентов. Помочь отечественным врачам поднять детскую онкогематологию в Казахстане на новый уровень отозвался Валентин Герайн – представитель благотворительного фонда «КЭР-Германия», врач-педиатр, выпускник Карагандинского медицинского института. При поддержке Фонда онкогематологическое отделение НИИ педиатрии снабжалось техникой и медикаментами.

Заболевания системы крови и сейчас являются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. Профессор Герайн (Университетская клиника г. Франкфурт-на-Майне, Германия) рассказал о проблемах детской онкологии в США, Европе и на постсоветском пространстве.

Выживаемость онкологических больных при стандартной химиотерапии составляет 18%, а при трансплантации стволовых кроветворных клеток – 75%. Гемопоэтические стволовые клетки могут бесконечно долго размножаться и давать зрелое потомство. Будучи пересажены реципиенту даже в небольших количествах, они способны полностью восстановить кроветворение и иммунитет.

Использование трансплантации костного мозга в детской практике значительно повышает шанс детей на выздоровление или в некоторых очень тяжелых случаях удлиняет период ремиссии. Опыт лечения онкозаболеваний у белорусских детей поделилась профессор О.В. Алейникова, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии (г. Минск, Беларусь). Благодаря внедрению клеточной терапии с использованием последних достижений молекулярной и клеточной биологии, выживаемость заболевших раком в Беларуси составила 74 человека на 100.

Иммунофенотипирование, хромосомный анализ, молекулярно-биологический анализ генома опухолевых клеток стали неотъемлемыми частями алгоритма лечения, индивидуализации терапии и оцен-

ки эффективности терапевтического воздействия.

Доклад г-жи О. Блау из Берлина «Цитогенетическая и молекулярная диагностика в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» подтвердил, что молекулярный мониторинг клиренса опухоли имеет огромное значение при определении врачебной тактики, т.е. имеет сугубо прикладное значение. Например, обнаружение специфических опухолевых маркеров в период полной клинико-гематологической ремиссии заставляет врача изменить тактику терапии либо интенсифицировать ее, в частности проводить трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток.

В свою очередь основоположник казахстанской школы онкогематологов д.м.н., профессор К.О. Омарова рассказала об опыте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей в нашей республике.

Перестройки гена MLL при острых лейкозах наиболее часто встречаются у детей первого года жизни. Среди них в 85% случаев наблюдаются транслокации с участием 9 определенных генов-партнеров. Кроме образования различных химерных генов, которых на молекулярном уровне охарактеризовано более 60, ген MLL может подвергаться и другим перестройкам. К такому можно отнести частичные tandemные повторы (MLL-PTD).

В сообщении профессора Г. Цаур (г. Екатеринбург, Россия) детально представлены характеристики редких вариантов перестроек Pq23/MLL и MLL-PTD, выявленных среди детей первого года жизни с острым лейкозом. Результаты проведенных исследований показали важность комбинирования цитогенетического и молекулярно-генетических методов для корректного установления типа перестройки Pq23/MLL и подтвердили комплексный характер ряда перестроек гена MLL.

Попытки лечить различные заболевания, в том числе опухолевой природы, с помощью повышения температуры биологических тканей насчитывают несколько тысячелетий. Парменид еще 2500 лет назад

заметил: «Quae medica mentanon sanant, ferrum sanat, quae ferrum non sanat, ignis sanat (Чего не излечивают лекарства, излечивает железо, чего не излечивает железо, излечивает огонь).

Однако наибольшее развитие методик гипертермии и изучение механизмов действия пришлось на середину и конец XX века. Системная и локальная гипертермия, проводимая в Австрии уже в течение многих лет, претерпела за последнее время существенные технологические изменения, что позволило значительно улучшить ее клиническую эффективность и результаты лечения.

Профессор Райнер Рейнмюллер (Медицинский университет г. Грац, Австрия) доложил о некоторых механизмах действия гипертермии, а также преимуществах метода глубокой локальной гибридной гипертермии.

Доктор Сенневальд (г. Мюнхен, Германия) рассказал о технологии лечения гипертермией, контролируемой при помощи магнитной резонансной томографии. В этом случае необходимый нагрев опухоли производится в цилиндрическом аппликаторе с помощью микроволновых антенн. Температура в опухоли постоянно измеряется и контролируется при помощи МРТ, при необходимости производится корректировка интенсивности микроволнового излучения и пространственной фокусировки для достижения необходимой температуры в зоне злокачественного новообразования.

Несомненно, необходимыми условиями успешного лечения лейкозов являются как использование современного оборудования, так и применение современных медицинских знаний, как адекватное лекарственное обеспечение, так и квалифицированный врачебный персонал, и конечно необходимым условием является совместная созидательная научная деятельность специалистов разных областей медицины.

В ходе форума участники конференции смогли пообщаться по

Скайпу с доктором А. Фернандес-Тейджеро из Испании, так как она не смогла приехать в Алматы. Г-жа Фернандес рассказала о новых подходах в лечении остеосаркомы в педиатрии.

Огромный блок сообщений был посвящен проблемам профилактики различных заболеваний у детей (ВПЧ-инфекций, хронической болезни почек, анемии, пневмонии, антибиотико-ассоциированной диареи и т.д.). Наиболее острыми проблемами профилактической педиатрии, по мнению профессора А.К. Машкеева являются:

- ❖ отсутствие стратегии профилактики алиментарно-зависимых заболеваний у детей первого года жизни в условиях поликлиники;
- ❖ несоответствие современным условиям и требованиям существующей системы первичной медико-санитарной помощи детям, потеря в ее функционировании приоритетности профилактического направления;
- ❖ несовершенство учебных программ по подготовке в учебных заведениях научно-педагогических кадров, семейных врачей и ВОП, средних медработников.

Особенностью нынешнего форума стала организация в его рамках секции по орфанным заболеваниям. Более 80% орфанных заболеваний связано с патологическими изменениями в геноме человека.

Первым вниманию слушателей был представлен доклад А. Тилки Шимански (г. Варшава, Польша) «Дифференциальная диагностика МПС6 и МПС4», в котором спикер дала весьма четкое определение и классификацию каждого типа мукополисахаридозов, а также описала клинические проявления симптомов каждого типа по степени выраженности, подробно остановившись на дифференциальной диагностике МПС6 и МПС4.

Докладчик привела несколько клинических случаев из своей практики, которые наглядным образом характеризуют, насколько степени

нарушений систем организма могут отличаться в зависимости от того, к какому типу относится МПС.

Тема редких генетических заболеваний, в частности мукополисахаридозов, для Казахстана также является актуальной. Несмотря на то что данные заболевания относят к разряду редких, количество диагностированных пациентов с мукополисахаридозами в Казахстане достигло 22 человек (это официальная статистика, реально возможно больше).

Не меньший интерес вызвали доклады М.Н. Шариповой, Г.С. Адамовой, Г.К. Абдиловой, К.Д. Иманкуловой из НЦПДХ, поскольку сегодня проблема редких заболеваний актуальна и в нашем государстве.

Спикеры рассказали о ситуации, связанной с диагностированием и лечением редких заболеваний в республике. К сожалению, до появления заместительной энзимотерапии больные умирали, не дожив до 10-12 лет (в зависимости от синдрома и степени энзимного дефицита).

Профессор Шарипова в своем сообщении отметила, что основной проблемой в настоящее время является диагностика врожденных заболеваний обмена веществ, так как в Казахстане пока отсутствуют клинические лаборатории по исследованию лизосомальных ферментов. Биоматериал для дальнейшего исследования направляется в лаборатории метаболизма Университетской клиники г. Гамбурга и в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Московского медико-генетического научного центра.

К сожалению, причины возникновения орфанных заболеваний остаются неизвестными. Симптомы таких заболеваний могут проявиться как со дня рождения, так и в более позднем детском возрасте. Тут важна диагностика, последующее лечение и реабилитация больного ребенка.

Специалисты НЦПДХ считают, что в первую очередь необходимо сконцентрировать усилия на детях. Ведь чем раньше выявлено наследственное заболевание и начато лечение, тем более благоприятен

будет прогноз. А без соответствующего лечения жизненно важными лекарственными средствами пациентов ожидает либо прогрессирующая инвалидность, либо летальный исход.

На секции «Актуальные вопросы детской хирургии» проведено обсуждение проблем и направлений развития детской хирургии в Казахстане, представлены новейшие отечественные научно-практические разработки с акцентом на внедрение минимально инвазивных медицинских технологий.

Также для казахстанских врачей был очень интересен опыт российских коллег, участвующих в мероприятии в качестве спикеров.

В последние 10-15 лет достигнуты значительные успехи в лечении ВПР в связи с совершенствованием медицинских технологий, достижениями в неонатологии, детской хирургии, интенсивной терапии и анестезиологии новорожденных. Наблюдается отчетливая тенденция к увеличению выживаемости новорожденных. Вместе с очевидными достижениями в детской хирургии меняется тактика лечения и реабилитация новорожденных с ВПР.

Татьяна Николаевна убеждена, что оперативные вмешательства у новорожденных с пороками развития должны проводиться не в перинатальных центрах или роддомах, а в современных, полностью уком-

пенатальной диагностики сложных пороков сердца на кардиохирургическую помощь детям первого года жизни».

Заслуживает внимания презентация доктора В.Р. Шим, поднявшего вопрос о необходимости проведения мониторинга состояния здоровья школьников. Проблема ранней диагностики дисплазии соединительной ткани, выявление ее генетической гетерогенности и особенности течения различных патологических процессов на ее фоне актуальна для нашего региона. Спикер привел данные по гимназии №153 г. Алматы и подчеркнул, что имеющаяся на настоящий момент статистика недостоверна, так как не отражает истинные цифры наличия дисплазии у учащихся школ.

По мнению специалистов, прошедшее мероприятие – идеальный пример международного, междисциплинарного взаимодействия. На конференции были объединены теоретические данные клинических исследований и основные практические подходы. Основная часть программы была посвящена онкогематологии, анализу новейших исследований диагностики и лечения. По утверждению гостей, очень информативными были и пленарные заседания, посвященные орфанным заболеваниям, кардиохирургической помощи детям, вопросам профилактики заболеваний и др.

На конференции работала тематическая выставка, в которой приняли участие ведущие зарубежные и казахстанские фармацевтические компании, а также производители детского питания.

Председатель оргкомитета, профессор С.Г. Нукушева, подводя итоги, выразила удовлетворение работой конференции, отметив, что она «не только дала новые знания, но и новый импульс к выработке решений, которые лягут в основу государственной политики в отношении оказания качественной, доступной и безопасной медицинской помощи нашим детям».

Подготовила  
Айгуль РАХМЕТОВА



Директор НЦПДХ, профессор Нукушева С.Г.

Презентация профессора Т.К. Немиловой из Санкт-Петербурга «Современные возможности диагностики и лечения пороков развития у детей» продлилась более часа вместо заявленных 20 минут.

Врожденные аномалии в структуре хирургической патологии новорожденных занимают ведущее место (около 80%) и являются основной причиной летальности. Причем высокая летальность детей с ВПР (сердца и сосудов, легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и др.) обусловлена неправильной тактикой ведения больных в антенатальном, интранатальном, до- и послеоперационном периодах, а также выбор метода закрытия дефекта.

плектованных, многопрофильных детских стационарах, оснащенных оборудованием, где внедрен весь объем хирургической помощи детям с ВПР, позволяющий проводить диагностику и лечение любых хирургических заболеваний и пороков развития у новорожденных детей. В завершение она дала исчерпывающие ответы на вопросы казахстанских хирургов.

Научные и организационные приоритеты детской кардиохирургии были отражены в докладах гостей из Украины к.м.н. В.А. Жовнир «Опыт хирургического лечения пренатально диагностированных критических пороков сердца в первые часы жизни с использованием аутологичной пуповинной крови» и профессора А.К. Куркевич «Влияние



# Клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013 г.

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств**

Поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств**

Доказательной базой для публикации являются

публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска – 5 лет.

**Методы использованные для оценки качества и силы доказательств**

Консенсус экспертов; оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

## Определение

**Бронхолегочная дисплазия (БЛД)** – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, получающих кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Протекает с преимуществен-

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательств
<b>1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
<b>2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

ным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или с нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

В ряде зарубежных определений, помимо хронического характера заболевания, подчеркивается его потенциальная обратимость.

Термин «хроническое заболевание легких недоношенных (ХЗЛН)» как синоним БЛД в нашей стране практически не используется.

### Классификация

Заболевание классифицируется согласно Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, утвержденной Российским респираторным обществом (Москва, 2009).

В зависимости от срока гестации при рождении выделяют БЛД недоношенных и БЛД доношенных.

БЛД недоношенных может протекать в *классической (старой) форме* и в *новой форме*. *Классическая форма* развивается у недоношенных детей, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) и имели место «жесткие» режимы ИВЛ. В основе *классической формы БЛД* лежит повреждение незрелых легких кислородом, давле-

нием, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу легочной ткани и эмфиземе.

*Новая форма* формируется у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей. *Новая форма БЛД* представляет паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения.

**Бронхолегочная дисплазия доношенных** развивается у детей, рожденных в срок, клинически и рентгенологически сходна с *классической формой БЛД недоношенных*. Как правило, развивается на фоне аспирационных пневмоний, в частности меко-ниальной аспирации.

По тяжести течения БЛД подразделяется на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Критерием степени тяжести заболевания является необходимость дополнительной оксигенации или респираторной поддержки в 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) у детей, рожденных до 32 недели гестации, или в 56 дней жизни у детей, рожденных после 32 недели гестации. Тот же критерий применяется при выписке ребенка из стационара, если она наступает раньше указанного срока (табл. 2).

В России диагноз «Бронхолегочная дисплазия» правомочен только до 3 лет. В старшем возрасте необходимо указывать БЛД как заболевание, имевшее место в анамнезе.

Таблица 2. Критерии определения степени тяжести бронхолегочной дисплазии

Гестационный возраст > 32 недель	
Время и условия оценки	> 28 дней, но <56 дней после рождения или выписки домой (в зависимости от того, что наступит раньше)
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом к 56 дню после рождения или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)
Среднетяжелая БЛД	Необходимость* в кислороде менее 30% к 56 дню жизни или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)
Тяжелая БЛД	Необходимость* в кислороде $\geq 30\%$ и/или ИВЛ, НСРАР к 56 дню жизни или при выписке (в зависимости от того, что наступит раньше)

\*Дети, получающие кислород > 21% и/или ИВЛ для лечения не легочного заболевания (центральной апноэ, паралич диафрагмы), – не имеют БЛД, если у них нет паренхиматозного заболевания легких и клинических признаков респираторного дистресса.

НСРАР (Nasal Continuous Positive Airway Pressure - носовое постоянное положительное давление воздуха) – методика, при которой пациент через носовые канюли получает на вдохе воздух с повышенным давлением.

День лечения кислородом считается, если ребенок получает кислород концентрацией > 21% больше 12 часов в день. Оксигенотерапия > 21% кислорода и/или ИВЛ, НСРАР к 36 неделе ПКВ, или к 56 дню постнатального возраста, или к моменту выписки, не должны отражать «острые» приступы, а скорее его обычное состояние.

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Код МКБ

**P27.1 Бронхолегочная дисплазия, возникшая в неонатальном периоде****Примеры диагнозов**

Бронхолегочная дисплазия, классическая форма, тяжелое течение, обострение. Дыхательная недостаточность 2 степени.

Бронхолегочная дисплазия, новая форма, легкое течение, ремиссия.

**Эпидемиология**

Частота БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе при рождении. В настоящее время БЛД встречается в основном у детей менее 32 недель гестации. По результатам различных исследований, проведенных в США, у детей с весом при рождении 501-750 г БЛД формируется в 35-67% случаев, а у детей с массой тела 1251-1500 г при рождении – в 1-3,6%.

По мере совершенствования реанимационных технологий, респираторной терапии и методов выхаживания недоношенных детей отмечается рост частоты БЛД одновременно со снижением смертности среди детей с массой менее 1000 г и гестационным возрастом менее 30 недель. Отмечается возрастающий уровень формирования **новой** БЛД, в то время как частота **старой** БЛД снижается. В настоящее время частота **классической** БЛД в структуре БЛД недоношенных составляет 85%, в то время как **новая форма** заболевания регистрируется у 15% больных.

Современные исследования демонстрируют значительное снижение смертности у детей с БЛД: 4,1% у детей первых трех месяцев жизни; 1,2-2,6% в грудном возрасте. К факторам неблагоприятного прогноза при БЛД относят ИВЛ с применением жестких режимов вентиляции более 6 месяцев, легочную гипертензию, необходимость дотации кислорода в возрасте старше года и др. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие формирования легочного сердца и тяжелая дыхательная недостаточность при обострении БЛД на фоне РСВ-инфекции.

**Этиопатогенез**

Факторы риска формирования БЛД могут быть разделены на **управляемые и неуправляемые**. К последним относятся:

- ❖ недоношенность;
- ❖ задержка внутриутробного развития, в том числе бронхолегочной системы;
- ❖ генетическая предрасположенность (полиморфизм генов протеинов сурфактанта, металлопротеиназ и ферментов антиоксидантной системы и др.);
- ❖ принадлежность к белой расе;
- ❖ мужской пол.

К важнейшим **управляемым факторам риска** формирования БЛД относятся:

- ❖ респираторный дистресс-синдром новорожденных;

- ❖ дефицит сурфактанта;
- ❖ баротравма легких;
- ❖ волюмотравма легких;
- ❖ токсическое воздействие кислородотерапии;
- ❖ перегрузка легких жидкостью;
- ❖ внутриутробные и постнатальные инфекции (сепсис, уреаплазменная, цитомегаловирусная, респираторно-синцитиальновирусная инфекции);
- ❖ гемодинамически значимый открытый артериальный проток;
- ❖ синдром аспирации мекония;
- ❖ гастроэзофагеальный рефлюкс;
- ❖ недостаточная энергетическая ценность питания;

Нивелирование этих факторов должно составлять основу профилактики развития БЛД и формирования тяжелых форм заболевания.

В зависимости от времени и длительности воздействия того или иного этиопатогенетического фактора развивается либо **новая**, либо **классическая** БЛД. Возникновение воспалительного процесса в легких внутриутробно является решающим звеном в патогенезе БЛД.

Если после рождения развивается тяжелая дыхательная недостаточность, требующая механической вентиляции легких, то происходит дальнейшее повреждение структуры легкого кислородом, волюмотравма, присоединяется инфекция, и развивается **классическая форма** БЛД. Даже если новорожденный получил заместительную терапию сурфактантом и ему проводится щадящая респираторная поддержка, то происходит задержка альвеолизации и нарушение созревания капилляров, что ведет к развитию **новой** БЛД.

**Генетический полиморфизм** может лежать в основе практически всех составляющих патогенеза БЛД – дефицита сурфактанта, ремоделирования внеклеточного матрикса легочной ткани, нарушения ферментных систем антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и др.), фактора роста фибробластов, компонентов цитокинового каскада и других.

Наиболее изученными в настоящее время являются генетические аспекты формирования системы сурфактанта (гены, кодирующие синтез сурфактантов А, В, С, Д; а также гены, кодирующие синтез транспортных белков – аденозин-трифосфат-связанных протеинов А, В, С).

**Профилактика формирования БЛД**

Поскольку БЛД является полиэтиологичным хроническим заболеванием морфологически незрелых легких, возникающим преимущественно у глубоко недоношенных детей на фоне интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома или пневмонии, то его профилактика должна учитывать все этиологические факторы, как при **классической**, так и **новой** форме этого поражения легких. В первую очередь речь идет о стремлении увеличить степень зрелости легочной ткани новорожденных с помощью антенатального применения стероидов.

С 1994 г. National Institutes of Health (США) рекомендовал широкое применение антенатальных глюкокортикоидов (дексаметазон, бетаметазон) женщинам с риском преждевременных родов на сроке 24-34 недели. В на-



стоящее время в развитых странах глюкокортикоиды получают 92-97% женщин с угрозой преждевременных родов. В наибольшей степени частота РДС и смертность снижается в группе новорожденных со сроком гестации 24-34 недели.

С момента широкого использования в мировой практике экзогенных сурфактантов и антенатальной профилактики РДС глюкокортикоидами, **классическая** форма БЛД, в основе которой лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции с последующим формированием пневмофиброза и эмфиземы, стала встречаться значительно реже.

**Новая** БЛД, характерная для детей гестационного возраста менее 32 недель, может возникнуть без предварительного РДС и сформироваться, несмотря на терапию сурфактантом и щадящие режимы вентиляции. При этом, как правило, зависимость от кислорода сохраняется длительно, а бронхообструктивный синдром и легочная гипертензия возникают редко. Развитие заболевания у детей с очень низкой или экстремально низкой массой тела при рождении связывают с нарушением развития легких вследствие действия большого количества пренатальных (внутриутробное воспаление) и постнатальных (кислород, баротравма) факторов на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза.

**Постнатальная профилактика** формирования БЛД на современном этапе состоит из последовательного проведения ряда принципиально значимых воздействий.

Первым важным шагом для всех глубоко недоношенных, особенно для детей с ЭНМТ и ОНМТ, является современное рациональное оказание первичной и реанимационной помощи в родильном зале (уровень доказательности 2В).

Ключевыми моментами при этом являются профилактика гипотермии и построение респираторной терапии в рамках **концепции защиты легких**, включающей в себя:

- ❖ раннее применение постоянного положительного давления в дыхательных путях через назальные канюли НСРАР способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания (уровень доказательности 2С);
- ❖ в случаях, когда имеются показания для проведения ИВЛ, целесообразно до начала традиционной вентиляции осуществить маневр «продленного раздувания легких» для наиболее эффективного расправления альвеол и формирования функциональной остаточной емкости легких. Маневр «продленного раздувания» представляет собой стартовый искусственный вдох продолжительностью 15-20 секунд с давлением 20 см H<sub>2</sub>O. Он выполняется с помощью ручного или автоматического аппарата ИВЛ с поддержкой давления на вдохе;
- ❖ в дальнейшем необходимо ограничивать повреждающие факторы респираторной терапии (PIР < 20 см H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> (содержание кислорода во дыха-

емой смеси) < 0,3) (уровень доказательности 1В);

- ❖ с целью профилактики гипоксемии или чрезмерной оксигенации необходим контроль SpO<sub>2</sub> (сатурации кислорода) в крови с помощью пульсоксиметра и с учетом постконцептуального возраста ребенка (уровень доказательности 1В), а также поддержание рСО<sub>2</sub> (парциального напряжения углекислого газа) в пределах 55-65 мм рт.ст. при нормальном уровне РН (7.30-7.40) (уровень доказательности 2С);
- ❖ для профилактики гиперволеии в малом круге кровообращения необходимо ограничить объем вводимой жидкости 140-150 мл/кг массы тела в день (уровень доказательности 2С);
- ❖ раннее (в течение первых 15 мин жизни) профилактическое введение порактанта альфа (Куросурфа) в дозе 200 мг/кг. Согласно методическому письму Минздравсоцразвития России от 21.04.2010 г, «терапия сурфактантом в родильном зале показана с профилактической целью (до реализации клинических признаков РДС) новорожденным, родившимся до 27 недели гестации, новорожденным 27-29 недель, матери которых не получили курс антенатальной стероидной профилактики РДС, а также с ранней терапевтической целью всем новорожденным менее 32-х недель гестации, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале в связи с развитием дыхательных нарушений»;
- ❖ интратрахеальное болюсное введение порактанта альфа по методике INSURE (интубация трахеи, введение куросурфа, экстубация и перевод на НСРАР) имеет целью минимизировать возникающие в связи с ИВЛ опасности повреждения легких: она сокращает частоту ИВЛ, БЛД и синдрома утечки воздуха.

## Диагностика бронхолегочной дисплазии

### а. Критерии постановки диагноза

Основным **критерием диагностики БЛД** является необходимость дополнительной оксигенации (свыше 21% O<sub>2</sub>) у пациента не менее 28 суток жизни. Кроме того, к **клиническим критериям** диагностики заболевания относятся респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких или таких неинвазивных методов вентиляции, как дыхание через носовые канюли с положительным давлением в дыхательных путях (НСРАР) и с использованием перемежающейся вентиляции с положительным давлением через биназальные канюли в неонатальном периоде; дыхательная недостаточность; бронхообструктивный синдром с волнообразным течением.

**Рентгенологические критерии** при диагностике БЛД зависят от формы заболевания: для **классической** формы характерно чередование участков фиброзной консолидации с участками эмфизематозного вздутия и кистозной трансформации легочной ткани, для **новой** формы – интерстициальный отек («туманность»), чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани.

**В. Основные диагностические методы**

Результаты рутинного обследования в целом не отличаются от таковых у недоношенных детей соответствующего возраста. **Общий анализ крови** больных с БЛД характеризуется такими изменениями, как анемия, нейтрофилез и эозинофилия. При подозрении на инфекционный процесс бактериальной этиологии проводится **прокальцитониновый тест**. Посевы трахеального содержимого следует брать еженедельно у детей, находящихся на ИВЛ. Целесообразность **обследования на внутриклеточные патогены** (уреаплазма, микоплазма, хламидия, цитомегаловирус) определяется инфекционным анамнезом матери. На современном этапе рекомендована **ПЦР-диагностика возбудителей** обострения бронхолегочного процесса у детей с БЛД.

Изменения в **биохимическом анализе крови** отражают осложнения терапии диуретиками (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, ацидоз) или являются результатом ограничения введения жидкости (повышение азота мочевины).

Результаты исследования **кислотно-основного состояния** с помощью простых капилляров зачастую невозможно интерпретировать, так как при плаче или переохлаждении во время забора крови у детей с БЛД очень быстро и резко нарастает гипоксемия. На современном этапе идеальным методом мониторинга оксигенации является транскутанная пульсоксиметрия, особенно у кислородозависимых детей после выписки из стационара и у детей с БЛД, осложненной легочной гипертензией.

Обследование сердечно-сосудистой системы включает в себя **ЭКГ**; контроль артериального давления (еженедельно на дому или при каждом визите пациента); **эхокардиографию** (раз в два-три месяца) с определением **давления в легочной артерии** и кровотока через ОАП. Дети с высокой легочной гипертензией могут нуждаться в прямом определении давления в легочной артерии.

Недоношенные дети с БЛД имеют, как правило, несколько сопутствующих заболеваний, связанных с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы, органов зрения и слуха, других органов и систем, и нуждаются в наблюдении специалистами соответствующего профиля.

Доминирующие позиции в диагностике бронхолегочной дисплазии занимает **имидж-диагностика**. Наиболее типичны для I стадии, сходной с РДС новорожденных, мелкогранулярные изменения, образующие сетчатозернистый рисунок легких, сочетающийся с «воздушной бронхограммой» – обогащенной аэрограммой бронхов, отчетливо видной на фоне снижения воздушности легочной ткани. На II стадии, по мере развития РДС и снижения содержания воздуха в легких определяется нечеткое отграничение легочных полей от сердца и диафрагмы и развитие «белого легкого». После 10-14 дня жизни, на III стадии отмечаются характерные признаки формирования БЛД – буллезные или мелкокистозные просветления («губка», «пузыри»). Основные

особенности IV стадии БЛД заключаются в избыточном вздутии, перерастяжении отдельных областей легких, перемежающемся с участками плотных теней, линейными лентообразными уплотнениями, распространяющимися к периферии. В основе данных изменений лежит облитерация бронхиол, приводящая к фиброателектазам или локальным вздутиям за счет клапанного механизма. Это создает картину сетчатого легкого.

К дополнительным изменениям на рентгенограммах, регистрирующимся при формировании легочного сердца, относятся расширение корней легких за счет сосудов, гипертрофия правых отделов сердца и увеличение дуги легочной артерии, отражающее легочную гипертензию. При выраженном вздутии легких кардиомегалия на рентгенограммах может быть завуалирована.

Рентгенологические изменения у детей с новой БЛД в легких случаях представлены равномерным затенением («затуманенностью»), в тяжелых случаях – повышенной воздушностью и неомогенностью легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями, распространяющимися к периферии.

**Обзорная рентгенография органов грудной клетки**, выполняемая даже в условиях ОРИТ, остается основным методом рентгенодиагностики БЛД на ранних этапах заболевания. Рентгенологическое исследование следует проводить детям с БЛД, находящимся в ОРИТ и на этапе выхаживания новорожденных, не реже 1-2 раз в месяц, чаще при подозрении на развитие пневмонии, синдромов «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, ИЭЛ).

**С. Высокотехнологичные диагностические методы**

На современном этапе имеются широкие возможности для обследования детей с бронхолегочной дисплазией на основе высокотехнологичных методов, внедренных в педиатрическую практику. Золотым стандартом в обследовании пациентов с БЛД является мультислайсовая **компьютерная томография органов грудной полости** высокого разрешения (ВРКТ), поскольку этот метод позволяет хорошо визуализировать структурные изменения легочной ткани, не определяемые на обзорной рентгенограмме грудной клетки, а также способствовать определению характера, тяжести и объема поражения дыхательных путей, в т.ч. общей гиперинфляции, фокусов снижения пневматизации и лентообразных уплотнений, степень поражения бронхов и бронхиол, локализацию и морфологию эмфиземы легких, поражение плевры. Вопрос о формировании и рентгенологическом подтверждении бронхоэктазов при обследовании пациентов с бронхолегочной дисплазией остается дискуссионным. Для объективной интерпретации результатов ВРКТ у детей с БЛД используется шкала рентгенологической оценки тяжести БЛД (табл. 3).

Уменьшение суммы баллов происходит, преимущественно, за счет снижения гиперинфляции и распространенности фиброзных проявлений. Вместе с тем,

Таблица 3. Рентгенологическая шкала оценки степени тяжести БЛД у детей

Признаки	Баллы		
	0–1	2	3
Степень пневматизации лёгочной ткани	Умеренное повышение	Повышение, неравномерность	Резкое повышение, неравномерность, буллы
Архитектоника лёгочного рисунка по долям лёгких	Обеднён, не деформирован	Обеднён, умеренно деформирован, интерстиций подчеркнут	Резко обеднён на периферии, деформирован
Перибронхиальные изменения лёгочной ткани	Незначительные	Умеренные, просветы бронхов сужены	Выраженные, просветы деформированы
Распространённость пневмофиброза	Отсутствует	Отсутствует	Грубый фиброз с признаками объёмного уменьшения сегментов, множественные транспульмональные тяжи
Сердечно – сосудистые изменения: лёгочная гипертензия, кардиомегалии	Отсутствуют	Умеренная лёгочная гипертензия, может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия правого желудочка, лёгочная гипертензия
Результат оценки степени тяжести БЛД	Лёгкая 1 – 5 баллов	Среднетяжёлая 6 – 10 баллов	Тяжёлая 11 – 15 баллов

рентгенологические изменения при проведении ВРКТ в той или иной степени остаются у всех больных с БЛД до 2-летнего возраста и далее, независимо от степени тяжести заболевания.

Однократное проведение ВРКТ органов грудной полости показано всем детям с БЛД, кратность исследования возрастает при задержке клинического выздоровления, при подозрении на развитие облитерирующего бронхолита в исходе БЛД, при проведении дифференциальной диагностики с врожденными пороками развития бронхолегочной системы.

Другие методы визуализации применяются при БЛД значительно реже:

- ❖ **магнитно-резонансная томография** вентилируемых недоношенных детей может демонстрировать выраженные региональные изменения в легких, зависящие от степени тяжести РДС и проявляющиеся в виде ателектазов и интерстициального отека легочной ткани;
- ❖ при **пневмосцинтиграфии** отмечается снижение капиллярного кровотока;
- ❖ **ультразвуковое исследование легких** фиксирует значительное количество вертикальных сигналов, которые местами образуют гиперэхогенные участки, получившие название «белое» легкое или «ground-glass».

Метод **флоуметрия спокойного дыхания** (Tidal breathing analyses) является единственным тестом для определения функционального состояния респираторной системы, который не требует лекарственной седации и применяется у детей раннего возраста. Флоуметрия спокойного дыхания в высшей степени востребована у детей с бронхолегочной дисплазией как метод объективной оценки функции внешнего дыхания на любом этапе заболевания.

Флоуметрия спокойного дыхания проводится детям в состоянии естественного сна с использованием педиатрического модуля BabyBodyS в составе программно-аппаратного комплекса MasterScreen (VIASYS Healthcare, США) (Рис.1). Производится регистрация параметров дыхательного паттерна (табл. 4), параллельно проводится пульсоксиметрия портативным пульсоксиметром.

**Аудиологический скрининг** обязателен для детей, формирующих бронхолегочную дисплазию, поскольку частота встречаемости тугоухости значительно выше среди детей, получавших интенсивную терапию в неонатальном периоде (20 детей с тугоухостью на 1000 новорожденных) и среди недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2000 г (15 детей с тугоухостью на 1000 новорожденных). В число факторов риска по тугоухости входят следующие ожидаемые у больных с БЛД факторы:

- ❖ инфекционные и вирусные заболевания матери во время беременности;
- ❖ внутриутробные инфекционные заболевания;
- ❖ токсикозы беременности;
- ❖ тяжелая ante- и интранатальная гипоксия плода;
- ❖ асфиксия новорожденного;
- ❖ глубокая степень недоношенности;
- ❖ очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении;
- ❖ тяжелое гипоксически-ишемическое или гипоксически-травматическое поражение ЦНС;
- ❖ использование лекарственных препаратов с потенциально ототоксическим эффектом.

Для первичного аудиоскрининга используются **вызванная отоакустическая эмиссия (ВОАЭ) и слуховые вызванные потенциалы (СВП)**.



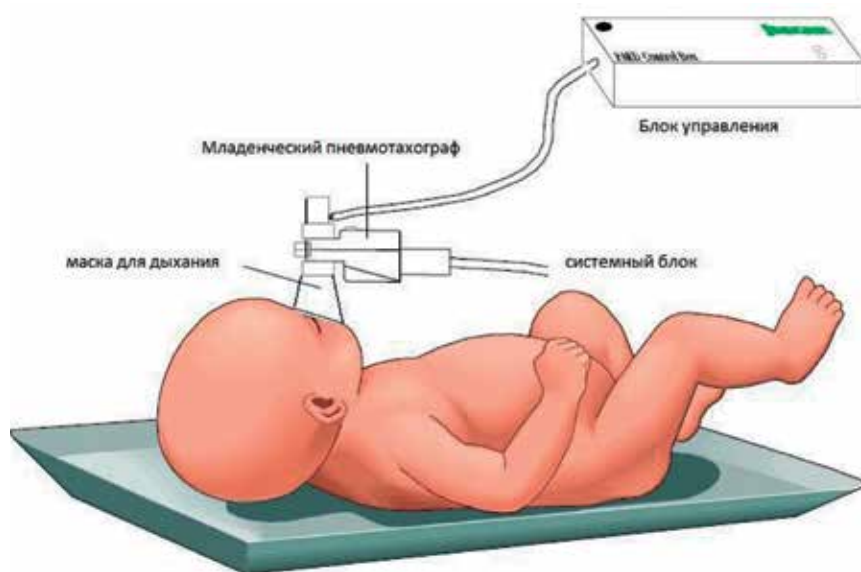


Рисунок 1. Принципиальная схема педиатрического стола BabyBodyS с младенческим пневмотахографом и положение ребенка во время исследования

Таблица 4. Основные показатели, характеризующие дыхательный паттерн

	Название	Аббревиатура
1	Объем дыхания (мл)	TV
2	Относительный объем дыхания (мл/кг)=дыхательный объем (мл)/масса(кг)	TV/kg
3	Частота дыхания (в мин.)	RR
4	Время вдоха (сек.)	tI
5	Время выдоха (сек.)	tE
6	Общее время дыхательного цикла (сек.)	Tb.time (tTot)
7	Соотношение времени вдоха-выдоха	tI/tE
8	Время между началом выдоха и точкой пикового потока (сек.)	tPTEF
9	Относительное время между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха	tPTEF%tE
10	Объем выдоха в точке пикового потока (мл)	VePTEF
11	Относительный объем выдоха в точке пикового потока в % от полного объема выдоха	VePTEF%Ve
12	Минутная вентиляция (мл/мин)	MV
13	Средняя скорость вдоха (мл/сек)	MIF
14	Средняя скорость выдоха (мл/сек)	MEF
15	Пиковая скорость выдоха (мл/сек)	PEF

#### д. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится чаще всего с **синдромом Вильсона-Микити**, характеризующимся врожденным интерстициальным легочным фиброзом, при котором респираторные нарушения появляются не сразу после родов, а через 1-6 недель: одышка с тахипноэ до 60-80 в 1 мин, цианоз, хрипы, на рентгенограмме – грубая тяжесть, кисты, создающие рентгенографическую картину, напоминающую таковую при бронхолегочной дисплазии. Общее состояние постепенно (на протяжении первых 6-12 мес) ухудшается, нарастают симптомы дыхательной недостаточности, формируется легочное сердце. Прогноз серьезный (ле-

тальность достигает 70%), но иногда изменения в легких медленно регрессируют.

**Врожденные пороки развития бронхолегочной системы**, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, в ряде случаев могут иметь клиническо-рентгенологическую симптоматику, сходную с симптомами обострения БЛД. В таких случаях большое значение в верификации диагноза имеют анамнестические данные, результаты компьютерной томографии органов грудной полости и диагностической бронхоскопии. Следует учитывать, что бронхолегочная дисплазия, в отличие от врожденных пороков развития, характеризуется регрессивным течением с возможным исходом в клиническое выздоровление.

### Течение заболевания. Осложнения

В постинтубационном периоде у детей с БЛД сохраняются симптомы дыхательной недостаточности (одышка с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тахипноэ, кислородозависимость) и хрипы в легких. Хрипы в легких или нежная крепитация у детей с БЛД могут отмечаться длительно, не являясь основанием для пролонгирования пребывания ребенка в стационаре. Для пациентов с **классической** БЛД недоношенных и БЛД доношенных характерна динамика аускультативных изменений в легких от ослабления дыхания до длительного периода жесткого дыхания. У детей с **новой** формой заболевания зависимость от кислорода, ослабление дыхания сохраняются длительно, жесткое дыхание и бронхообструктивный синдром отмечаются редко. Необходимость дополнительной оксигенации прекращается, в основном, на 2-4 мес жизни. Однако, 1-5% пациентов с тяжелым течением БЛД, особенно в случае формирования легочного сердца, нуждаются в дополнительной оксигенации на протяжении всего первого года жизни, в редких случаях – на 2 году жизни.

Клиническое течение БЛД имеет волнообразный характер, при котором периоды ремиссии сменяются обострением бронхолегочного процесса. Тяжесть обострения зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений, а также от степени зрелости иммунного ответа у ребенка. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6-12 месяцев. Стойкое тахипноэ, периодический стридор, повторные пневмонии встречаются на первом году значительно чаще, чем на втором. Тяжелая БЛД характеризуется симптомами хронической дыхательной недостаточности: цианозом, тахипноэ (до 60 в минуту в покое, и до 80 в минуту при минимальной физической нагрузке, вне зависимости от возраста), одышкой с втяжением межреберий и западением грудины при дыхании, что в ряде случаев требует дополнительной оксигенации. С наибольшей частотой данные симптомы регистрируются у детей с **классической** формой БЛД недоношенных и БЛД доношенных. Дети с легким и среднетяжелым неосложненным течением БЛД на 2 и 3 годах жизни в периоде ремиссии могут не иметь респираторных жалоб и значимых аускультативных изменений. Функциональная недостаточность измененной бронхолегочной системы проявляется только в период обострений заболевания на фоне ОРВИ или при больших физических нагрузках.

**Осложнения БЛД:** хроническая дыхательная недостаточность, острая дыхательная недостаточность на фоне хронической, ателектаз, легочная гипертензия, легочное сердце, системная артериальная гипертензия, гипотрофия.

### Этапное оказание медицинской помощи детям с БЛД (лечение, профилактика обострений)

Этапы оказания медицинской помощи детям с БЛД: ОРИТ → отделение новорожденных (1 этап выхаживания) → отделение для недоношенных детей (2 этап

выхаживания) → пульмонологический стационар → амбулаторный этап (поликлиника или дневной стационар) для проведения восстановительного лечения. При соблюдении этапности оказания медицинской помощи обеспечивается преемственность наблюдения за этими пациентами.

Длительность пребывания ребенка с БЛД на каждом этапе оказания медицинской помощи может иметь существенный разброс (от нескольких дней до нескольких месяцев) и зависит от тяжести течения заболевания, наличия кислородозависимости, осложнений или сопутствующей неврологической и др. патологии, а также от структурных особенностей медицинского учреждения.

Лечение БЛД начинается **в ОРИТ или на 1 этапе выхаживания**, после верификации диагноза к 28 дню жизни ребенка. В остром периоде обязательна **кислородотерапия** для поддержания  $SpO_2 > 90\%$ , желательно восстановление спонтанного дыхания в возможно ранние сроки. Дети с БЛД требуют повышения калоража питания и увеличения белка в рационе до 3-3,5 г/кг/сут. Доказано существенное преимущество грудного молока с добавлением фортификаторов для обеспечения энергетической ценности питания и роста организма ребенка (уровень доказательности **1B**).

Системные **глюкокортикоиды** должны применяться короткими курсами только у детей с тяжелым течением БЛД при смягчении режимов вентиляции и отлучения от кислородной поддержки (уровень доказательности **1B**).

Детям, сформировавшим БЛД, показана длительная (до 6-12 мес.) **базисная глюкокортикоидная терапия**, в настоящее время предпочтение отдается ингаляционным глюкокортикоидам (будесонид (Пульмикорт суспензия) 500-100 мкг/сут через компрессионный небулайзер; детям до 6 месяцев препарат назначается с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии информированного согласия родителей). Критерием отмены будесонида служит отсутствие бронхообструктивного синдрома при очередной респираторной инфекции.

В остром периоде показано применение **диуретиков** (фуросемид 2 мг/кг), **бронхолитиков** (ипратропия бромид+фенотерол (Беродуал) разовая доза 2 капли на 1 кг массы тела ребенка через небулайзер 3-4 р/сут). Длительная диуретическая терапия не показана в связи с высоким риском развития нефролитиаза (уровень доказательности **2C**), также не показана рутинная терапия бронхолитиками, которые должны оставаться в резерве на случай обострения БЛД и нарастания бронхообструктивного синдрома (уровень доказательности **1B**).

**Антибиотикотерапия** проводится по показаниям.

При необходимости дополнительной оксигенации желательна  $SpO_2 > 92-95\%$ , у детей формирующих *cor pulmonale* – до 96%. Кислородозависимость не должна являться единственной причиной пребывания ребенка с БЛД в стационаре. При стабилизации

состояния ребенок, нуждающийся в дополнительной оксигенации, может быть выписан домой с рекомендациями по ведению на амбулаторном этапе и продолжению кислородотерапии через концентратор. Такой подход позволяет снизить частоту обострений БЛД, вызванных внутрибольничной инфекцией.

При наличии сопутствующей патологии и в случае тяжелого течения БЛД ребенок переводится **на 2 этап выхаживания** в отделения для недоношенных детей, где получает комплексную терапию, направленную на улучшение темпов физического и психомоторного развития, а также на борьбу с инфекционными осложнениями, в том числе, обострениями БЛД.

БЛД – хроническое обструктивное заболевание лёгких. В связи с этим детям после выписки из стационара необходима **базисная противовоспалительная терапия**, аналогичная таковой при бронхиальной астме. Показания для её назначения:

- ❖ симптомы хронической дыхательной недостаточности (тахипноэ, одышка), бронхообструкции вне обострения заболевания;
- ❖ развитие осложнений БЛД: тяжёлой гипотрофии, лёгочного сердца;
- ❖ кислородозависимость в домашних условиях;
- ❖ частые обострения заболевания;
- ❖ развитие облитерирующего бронхиолита, бронхиальной астмы в исходе БЛД.

Назначаются **ингаляционные глюкокортикостероиды** через спейсер (флутиказон по 50-100 мкг в сутки; беклометазон по 100-200 мкг), либо с помощью небулайзера (будесонид 500 мкг в сутки) до клинического и рентгенологического улучшения курсом от 3 месяцев и более.

Терапия обострений БЛД проводится в стационаре.

**Амбулаторный этап** наблюдения детей с БЛД предусматривает дифференцированное ведение больных в зависимости от формы, периода и тяжести заболевания, особенностей его клинического течения, развития осложнений. На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится обязательный контроль физического и психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии. При отсутствии обострений заболевания пульмонолог должен осматривать ребенка с БЛД не реже 1 раза в 6 месяцев. В случае необходимости контрольное обследование и восстановительное лечение проводится в условиях **дневного стационара**.

Рекомендуется наблюдение пациентов с БЛД до 7-летнего возраста, после чего необходимо верифицировать исход заболевания. В случае формирования хронической бронхолегочной патологии в исходе БЛД ребенок должен находиться под наблюдением пульмонолога постоянно.

Профилактика тяжелых обострений заболевания, вызванных РСВ-инфекцией, показана всем пациентам с БЛД до 2 лет жизни во время эпидемического сезона (ноябрь-март). Пассивную иммунизацию паливизумабом (Синагис) из расчета 15 мг/кг следует

проводить таким больным ежемесячно пятикратно. Возможно начало пассивной иммунизации паливизумабом до начала эпидемического сезона при верификации вспышки РСВ-инфекции в стационаре. Вакцинация детей с БЛД проводится по индивидуальному графику после стабилизации состояния, особенно важна иммунизация против пневмококка и гемофильной палочки типа b.

### Исходы БЛД, реабилитация и восстановительное лечение

К 3-м годам жизни ребенка врач должен определиться с вариантом исхода БЛД и необходимостью диспансерного наблюдения для каждого конкретного больного. Ключевым моментом этой проблемы является изучение условий хронизации бронхолегочного процесса у больных БЛД и возможностей ее предотвращения.

На сегодняшний день со всей определенностью можно говорить о разделении всех пациентов с БЛД в анамнезе на две большие группы:

- ❖ дети с исходом в **клиническое выздоровление**;
- ❖ дети, сформировавшие **хронический бронхолегочный процесс**.

В первую группу, в основном, входят дети с легким и среднетяжелым неосложненным течением БЛД в анамнезе, имевшие редкие обострения на 2-3-м годах жизни. Однако, даже при благоприятном исходе сохраняется склонность к частым респираторным инфекциям, нередко имеются функциональные нарушения дыхательной системы, проявляющиеся при физической нагрузке, и практически всегда – рентгенографические признаки в виде чередования участков пневмофиброза и компенсаторного вздутия легочной ткани, чаще в нижне-медиальных отделах легких. Критерием клинического выздоровления, как наиболее благоприятного исхода БЛД, является отсутствие бронхообструктивного синдрома у детей старше 2 лет на фоне интеркуррентных заболеваний.

Вторая группа детей имеет хроническую бронхолегочную патологию. Это, как правило, дети с тяжелым течением БЛД в анамнезе. Следует уточнить, что в настоящее время формирование в исходе БЛД такого тяжелого заболевания, как хронический бронхиолит с облитерацией бронхиол, является редкой ситуацией. Однако, морфологические изменения, проявляющиеся в формировании участков легочной ткани с облитерацией бронхиол и запустеванием микрососудистого русла, характерны для многих пациентов в исходе БЛД и подтверждаются соответствующей рентгенографической картиной в виде симптома «воздушной ловушки».

Дети, сформировавшие хроническую бронхолегочную патологию в исходе БЛД (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит), наблюдаются пульмонологом длительно, до подросткового возраста, с возможной передачей под наблюдение терапевта и пульмонолога после 18-летия.



# Клинические рекомендации по ведению детей с болезнью Гоше

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013 г.

## Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств**

Поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств**

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска состав-

ляла 5 лет. **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Болезнь Гоше (БГ)** – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект лизосомного фермента Р-D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за катаболизм липидов.

**МКБ-10: E75.5**

## Эпидемиология

Частота БГ в общей популяции 1:40000-1:70000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450-1:1000.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
<b>1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
<b>2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества</b>	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
<b>2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства</b>	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
<b>2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества</b>	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.

\*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное – соответствует уровню доказательности.

### Этиопатогенез

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным (<30% от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. Ген глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. В настоящее время описано более 300 различных мутаций, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента, и которые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов БГ. Наиболее распространенными мутациями, составляющими около 60% всех мутаций гена глюкоцереброзидазы, являются: N370S, L444P, 84GG, IVS2+1. Присутствие аллеля N370S «защищает» от поражения нервной системы. Напротив, инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и внутригенные делеции сопряжены с накоплением продуктов дегенерации гликофинголипидов в нервной ткани (нейроны, адвентициальные клетки, микроглия) и ассоциируются с развитием нейронопатических типов БГ.

### Классификация

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- ❖ тип 1 - не-нейронопатический (самый частый).
- ❖ тип 2 - инфантильный или острый нейронопатический,
- ❖ тип 3 - подострый нейронопатический.

При типах 2 и 3 в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими.

Клинические проявления **БГ типа 1** разнообразны. Возраст манифестации заболевания варьирует от 0 до 60 лет. БГ типа 1 имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета.

Основные клинические симптомы **БГ типа 1**:

- ❖ гепатоспленомегалия,
- ❖ геморрагический синдром,
- ❖ костные боли (костные кризы),
- ❖ нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- ❖ патологические переломы,
- ❖ задержка физического и полового развития,
- ❖ астенический синдром.

Постоянный и наиболее ранний признак заболевания – спленомегалия. При пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Размеры селезенки при БГ могут превышать норму в 5-80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических

проявлений. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключение составляют больные после спленэктомии, у которых в отсутствии лечения может наблюдаться значительная гепатомегалия. Функция печени, как правило, не страдает. В редких случаях отмечается незначительное повышение сывороточных трансаминаз. При прогрессировании БГ может развиваться портальная гипертензия. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1-2% больных), преимущественно у спленэктомизированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичным проявлением БГ типа 1 является поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с БГ наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

Основные симптомы заболевания при **БГ типа 2** возникают в первые 6 мес жизни. Течение заболевания – быстро прогрессирующее. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов:

- ❖ гепатоспленомегалия;
- ❖ нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;
- ❖ тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы;
- ❖ прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;
- ❖ тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

Главной особенностью клинических проявлений **БГ типа 3** является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже:

- ❖ окуломоторные расстройства;
- ❖ снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);

- ❖ экстрапирамидная ригидность;
- ❖ мозжечковые нарушения;
- ❖ расстройства речи, письма;
- ❖ поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- ❖ миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее.

### Диагностика (табл. 2)

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Основой современной диагностики болезни Гоше является биохимический анализ активности Р-Д-глюкозидазы в лейкоцитах крови. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы - гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами, в сыворотке крови. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации гена хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в сыворотке крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ.

### Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- ❖ задержки физического и полового развития;
- ❖ слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;
- ❖ проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;
- ❖ болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- ❖ предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- ❖ неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);
- ❖ семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, а также своеобразной гиперпигментации кожных покровов в области коленных и локтевых суставов, характерной для пациентов с БГ.

### Лабораторные и инструментальные исследования

1. Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма.
2. Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов – клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям.
3. Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолитического, остеосклеротического и остеонекротического переломов.
4. Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.
5. УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.
6. Молекулярно-генетический анализ - точный метод диагностики болезни, а также гетерозиготных носителей мутаций в гене Р-Д-глюкозидазы, однако, его не относят к обязательным методам диагностики БГ и используют при дифференциальной диагностике в сложных случаях. Выявление гетерозигот наиболее актуально для проведения пренатальной диагностики и генетического консультирования.
7. Консультации психоневролога необходима всем детям с БГ для уточнения типа заболевания. Консультация ортопеда показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.

*Дополнительные исследования:*

- ❖ доплер-эхокардиография – у спленэктомированных больных;
- ❖ эзофагогастродуоденоскопия – при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

Другими характерными лабораторными симптомами при БГ являются: повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хекина CCL 18, которые отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.

### Дифференциальный диагноз

Для типа 1 БГ в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми



## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь Ниман-Пика (тип В), болезнь накопления эфиров холестерина).

Для типов 2 и 3 БГ – болезнь Ниман-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, а также врожденная окуломоторная апраксия.

## Примеры диагнозов

- ❖ Болезнь Гоше, тип 1.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 2.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 3.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 1. Состояние после спленэктомии.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 1. Патологический перелом шейки правого бедра, состояние после оперативного лечения.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 1. Асептический некроз головки бедренной кости слева.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 1. Остеопения поясничного отдела позвоночника.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 3. Симптоматическая эпилепсия.
- ❖ Болезнь Гоше, тип 3. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее.

## Лечение

Цели лечения:

- ❖ уменьшение проявлений гиперспленизма;
- ❖ прекращение костных кризов;
- ❖ регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функций;
- ❖ улучшение показателей физического развития;
- ❖ предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы;
- ❖ улучшение качества жизни больных с БГ.

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни больных с БГ и не оказывая выраженных побочных эффектов. ФЗТ показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденным диагнозом БГ тип 1 без поражения нервной системы (1В) или с хроническим поражением нервной системы (БГ тип 3), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания (2В).

До последнего времени единственным лекарственным препаратом для лечения БГ был Церезим (имиглюцераза), синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Препарат вводится в/в капельно в течение 1,5-2 часов, частота введения – 1 раз в 14 дней. В связи с гетерогенностью БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально.

У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- ❖ при типе 1 БГ, протекающей без поражения

трубчатых костей скелета – 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес);

- ❖ при типе 1 БГ, протекающей с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) – 60 ЕД/кг на 1 введение (120 ЕД/кг/мес);
- ❖ при типе 3 БГ – 120 ЕД/кг на 1 введение (240 ЕД/кг/мес).

Доза имиглюцеразы может повышаться или снижаться в зависимости от степени достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений.

С января 2013 г. в России с целью проведения ФЗТ пациентам с БГ зарегистрирован новый препарат для внутривенного введения ВПРИВ (велаглюцераза альфа). Велаглюцераза альфа – единственный препарат для ФЗТ, производимый с использованием человеческой линии клеток. Аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе и имеет более длинные цепи гликанов, содержащие большее количество маннозы, что облегчает его интернализацию макрофагами. Велаглюцераза альфа хорошо переносится, не оказывает выраженных побочных эффектов. Ни у одного пациента, получавшего велаглюцеразу альфа, не были выявлены антитела к препарату. Рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако, применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено. Пациентам, которые получают имиглюцеразу с целью ферментнозаместительной терапии при БГ типа 1, можно начинать терапию препаратом ВПРИВ сразу после отмены проводимой ранее терапии, препарат назначают в той же дозе и с той же частотой применения. У больных, которым препарат применяли 3 раза и более в стационарных условиях, при хорошей переносимости лечения можно продолжить введение препарата в амбулаторных условиях.

При типе 2 БГ заместительная ферментотерапия не назначается (2С), так как неэффективна.

## Симптоматическая терапия

При развитии проявлений остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей в комплексной терапии применяют: альфакальцидол, соли кальция.

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ типа 1 назначаются анальгетики (во время костных кризов), антибактериальная терапия.

## Ошибки и необоснованные назначения

- ❖ Проведение спленэктомии приводит к тяжелым необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких.
- ❖ При доказанном диагнозе БГ не нужны повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки).

- ❖ Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.
- ❖ Противопоказано назначение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома.
- ❖ Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

### Ведение пациентов с болезнью Гоше

Осуществляется в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ типа 1, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) – 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (табл. 3). Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в год. Особую роль при проведении мониторинга

в процессе патогенетического лечения БГ приобретает определение хитотриазидазы, которая синтезируется макрофагами и является маркерным ферментом лизосомных болезней. Определение активности хитотриазидазы на фоне ферментозаместительной терапии проводят 1 раз в 4 мес.

Пациенты с БГ наблюдаются амбулаторно по месту жительства врачами педиатрами, гематологами до достижения 18 лет. Введение ФЗТ проводится регулярно в условиях круглосуточного или дневного стационара 1 раз в 2 недели. До достижения клинко-лабораторной ремиссии все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

### Прогноз

Прогноз БГ при типах 1 и 3 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

При БГ типе 2 прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2 году жизни).

Таблица 2. Диагностика болезни Гоше

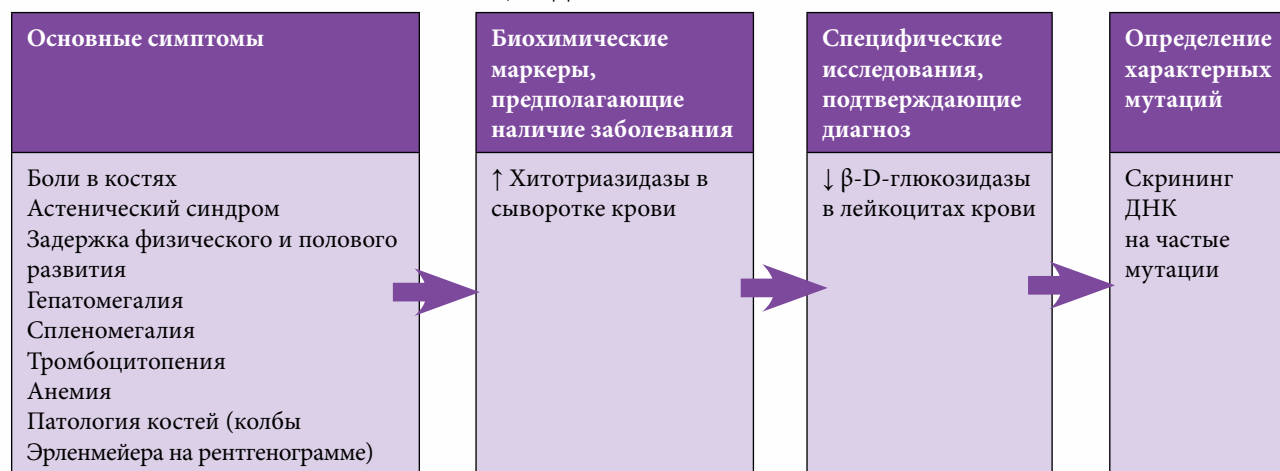


Таблица 3. Принципы мониторинга болезни Гоше

	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы
Гемоглобин	✓			✓
Тромбоциты	✓			✓
АЛТ, АСТ		✓		✓
Хитотриазидаза	✓			✓
Размер печени по данным УЗИ или МРТ		✓		✓
Размер селезенки по данным УЗИ или МРТ			✓	✓
Рентгенография бедренных костей			✓	✓
МРТ бедренных костей			✓	✓
Остеоденситометрия			✓	✓

Опубликовано на сайте Союза педиатров России, [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)



# Часто длительно болеющие, или Что делать будем?

В рамках VI Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» провела мастер-класс «Часто длительно болеющие, или Что делать будем?» доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва) Татьяна Германовна Федоскова.

Заболееваемость ОРВИ ежегодно составляет до 4 млн человек (ВОЗ 2002). В настоящее время высокая заболеваемость ОРВИ отмечается не только в осенне-зимний период, но и в любое время года. Появилась категория «часто длительно болеющих» (ЧДБ) людей.

Понятие «часто длительно болеющие» не является нозологической формой или диагнозом, а является собой группу диспансерного наблюдения, включающей людей с частыми респираторными инфекциями, возникающими в большинстве случаев из-за транзиторных корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них. ЧДБ лица зачастую являются жителями промышленных регионов, регионов с низкой социальной культурой. Неким «маркером» состояния здоровья людей, проживающих в указанных регионах, являются дети, т.к. именно по состоянию детской заболеваемости можно судить об эпидобстановке в целом по региону. У часто и длительно болеющих лиц:

- ❖ нарушается функци-

онирование различных органов и систем, снижается иммунорезистентность организма и наблюдается срыв компенсаторно-адаптивных механизмов;

- ❖ изменяется режим двигательной активности, люди реже находятся на свежем воздухе, что способствует развитию фоновых заболеваний (анемия, гипертония, ожирение и др.);
- ❖ нарушается социальная адаптация;
- ❖ широко и чаще неоправданно используется большое количество медикаментов (полипрагмазия).

Высокая заболеваемость приводит к большим экономическим затратам, т.к. в результате нетрудоспособности у взрослых снижается производительность. Человек, даже находясь еще в продромальном периоде развития болезни, не только не способен полноценно выполнять рабочие функции, но и является источником заражения вирусной инфекции для окружающих.

По данным ВОЗ, взрослый человек в среднем бо-



леет ОРВИ 2 раза в год, школьник – 3 раза в год, дошкольник – 6 раз в год и больше. Причиной ОРВИ являются вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы и более 300 их подтипов. Предрасполагающими факторами к частым ОРВИ являются неблагоприятная экология, низкий уровень санитарной культуры, неблагоприятные социально-бытовые условия, недостаточное сбалансированное питание, гипо- и авитаминоз, очаги хронической инфекции в ЛОР-органах и органах брюшной полости, дисбактериоз кишечника, изменения функции желез внутренней секреции, психоэмоциональные стрессы, назначение необоснованной антибактериальной терапии, у детей – определенная незрелость внутренних органов и иммунной системы, а также раннее начало посещения детских дошкольных учреждений (иммунная система матери защищает ребенка максимум до 3 лет, собственные защитные антитела начинают активно вырабатываться у ребенка с 5 лет, а до этого времени частые простудные заболевания – типичное явление для малыша).

Наличие аллергических заболеваний (АЗ) также является одним из факторов развития ОРВИ. Распространенность АЗ составляет 15-30% (Н.И.Ильина с соавт., 2007). Т.о., у каждого



3–5-го больного, обратившегося к врачу, может иметь место аллергия. У 85% больных, обращающихся за помощью к врачу аллергологу-иммунологу с диагнозом ЧДБ, отмечено наличие сопутствующих АЗ. Наиболее распространенными АЗ являются аллергический ринит (распространенность – 10-30%) и аллергодерматозы (6%), бронхиальная астма (6-10%). Все они имеют преимущественно атопическую природу и часто взаимообусловлены. Под атопией подразумевают склонность, обычно с семейной предрасположенностью, к развитию IgE-зависимого ответа на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды. Генетическая (семейная) предрасположенность, факторы внешней среды, факторы внутренней среды организма, т.е. состояние защитных барьеров организма – все это факторы, определяющие выраженность и тяжесть атопических заболеваний. «Атопики» обладают характерными чертами: внешние признаки минимального персистирующего воспаления («атопический тип»), симптомы гиперреактивности со стороны железистой ткани (гиперплазия аденоидных вегетаций, реактивный панкреатит и др.); повышенная эмоциональность; частая инфекционная заболеваемость (чаще всего ОРВИ). У больных аллергией отмечается высокая ча-

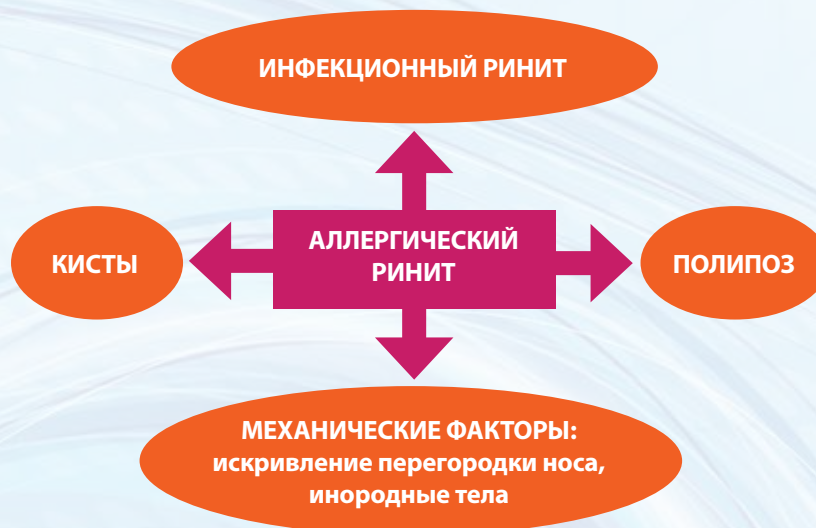


Рисунок 1. Последствия аллергического ринита

стота респираторных инфекций, выраженность клинических симптомов, затяжное течение ОРВИ, торпидность к препаратам традиционных схем базисной терапии вирусных респираторных заболеваний, частое развитием осложнений. Особенности иммунного ответа у пациентов с аллергией заключаются в снижении уровня активных цитокинов, в частности, гамма-интерферона ввиду персистирующего воспалительного процесса, что приводит к ослаблению противоинфекционной защиты и, следовательно, стимуляции выработки иммуноглобулинов, в частности, IgE, обуславливающих формирование атопии. Наличие минимального персистирующего воспаления приводит к повыше-

нию уровня некоторых молекул адгезии (ICAM 1), которые могут быть рецепторами для 90% риновирусов. Это в свою очередь способствует легкому проникновению вирусов в клетку.

Каким образом ОРВИ влияют на аллергические заболевания? Вирусная инфекция является триггером для развития обострения АЗ. Вирусы способствуют усилению минимального персистирующего воспаления; активируют эозинофилы, что способствует хронизации воспаления; влияют на нейрорегуляторные механизмы: происходит повышение активности парасимпатической нервной системы (что повышает гиперреактивность дыхательных путей), уровня высвобождаемых

Таблица 1. Клинические и лабораторные критерии ВИН

Клинические критерии	Лабораторные критерии
Частые обострения вялотекущих хронических воспалительных заболеваний	↓ содержания форменных элементов периферической крови в гемограмме
Частые ОРВИ (более 5-6 раз в год)	↓ содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови
Частые обострения герпетической инфекции	↓ содержания общей и отдельных субпопуляций лимфоцитов
Длительный субфебрилитет	↓ функциональной активности фагоцитов, комплемента
Лимфаденопатия и др.	нарушения продукции интерферонов, дисбаланс синтеза цитокинов Th1- и Th2-клетками
Отсутствие достаточного клинического эффекта после назначения стандартной терапии по поводу имеющегося у пациента заболевания	изменения состояния спонтанного и индуцированного апоптоза, ↓ аффинности АТ к ОАД бактерий



нейропептидов, снижение уровня нейтральной эндопептидазы, что повышает риск удушья у больных бронхиальной астмой (БА). Они повреждают эпителий дыхательных путей, усугубляют обструкцию перекрытием просвета мелких бронхов слизью, клеточным детритом.

Таким образом, ОРВИ у больных аллергией способствует снижению качества жизни, развитию заболеваний ЛОР-органов (синусит, отит и др.), формированию, развитию, утяжелению течения БА. ОРВИ потенцируют течение респираторных заболеваний верхних дыхательных путей. Особую настороженность вызывает персистирующее течение аллергического ринита, способствующего формированию бронхообструкции, а также кистозных и полипозных образований придаточных пазух носа, особенно в условиях вирусной нагрузки (рис. 1).

В целом, возникает замкнутый круг: аллергические заболевания способствуют восприимчивости к ОРВИ, а вирусы способствуют сенсibilизации организма и обострению АЗ. Инфекционно-аллергический синдром способствует формированию вторичной иммунной недостаточности (ВИН), характеризующейся нарушениями функционирования иммунной системы, развивающихся в постнатальном периоде или у взрослых, и не являющихся результатом врожденных генетических дефектов.

Важнейшим признаком ВИН является повышенная инфекционная заболеваемость. Именно клиническая картина является основополагающей, т.к. наличие транзиторных изменений параметров иммунной системы возможно у практически здоровых лиц, и их выявление не всегда свидетельствует о наличии ВИН.

В таблице 1 показаны клинические и лабораторные критерии ВИН.

ЧДБ – пациенты, имеющие

семейную предрасположенность к развитию АЗ, должны быть направлены к аллергологу для проведения клинко-лабораторного (общий анализ крови, цитология назального секрета и др.) и специфического аллерго- и иммунологического обследования, включающего: сбор анамнеза (аллергологического, фармакологического, пищевого и др.); проведение специфического кожного тестирования; определение общего и специфических IgE; определение параметров иммунного статуса (по показаниям). Своевременно выявленное наличие сопутствующей аллергопатологии способствует адекватному подбору базисного лечения не только ОРВИ, но и соматической патологии ЛОР-органов, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы, сердечно-сосудистой и моче-выводящей систем, а также гинекологических заболеваний (персистирующий кандидоз слизистых и др.).

Как же лечить ОРВИ при аллергических заболеваниях? Необходимо соблюдать следующие принципы: использовать патогенетический подход с учетом механизмов развития заболевания, соблюдать комплексность терапии и ее этапность, учитывать необходимость проведения в полном объеме режимных и профилактических мероприятий (гипоаллергенный быт и диета, закаливание, физические упражнения и др.), своевременной санации очагов хронической инфекции (заболеваний органов ЖКТ, лечение паразитарных инвазий и др.), усиления базисной терапии сопутствующих АЗ, проведения иммунокоррекции (по показаниям).

Но при лечении ОРВИ у «атопиков» существуют «подводные камни». Какие?

❖ Для лечения ринитов часто применяются деконгестанты в качестве средств симптоматической терапии. Чаще всего пациенты

используют деконгестанты как средства скорой помощи: остановить насморк здесь и сейчас! Избыточный прием деконгестантов может привести к развитию нежелательных явлений (сухость и повышенная кровоточивость слизистых оболочек и др.). Деконгестанты следует применять только при выраженной заложенности носа, а не при ринорее (сильный насморк), только для уменьшения отека и подготовке ЛОР-органов и верхних дыхательных путей к дальнейшему применению патогенетических средств (препаратов кромоглициевой кислоты и др.). Желательно ввести рецептурный отпуск деконгестантов в аптеках, т.к. бесконтрольный прием указанных препаратов может привести к нежелательным последствиям (атрофия слизистой носа и ЛОР-органов и т.д.).

❖ Как правило, ЧДБ-пациенты лечатся самостоятельно, принимая неоправданно большое количество лекарственных средств на растительной основе, которые оказывают дополнительное сенсibilизирующее воздействие на организм больного АЗ, в частности, поллинозом. При повышенной чувствительности к аллергенам пыльцы растений, следует с осторожностью принимать лекарственные средства на растительной основе (в т.ч. мед, гомеопатические средства и т.д.) во избежание нарастания сенсibilизации в течение года и усиления выраженности симптомов поллиноза в период цветения «причинно-значимых» растений (деревьев, злаковых, сложноцветных и сорных трав).



Как средство комплексного лечения острых (в т.ч. ОРВИ, грипп) и хронических воспалительных заболеваний любой этиологии у иммунокомпрометированных больных (при ВИН) применяется иммуномодулирующая терапия – важный метод неспецифической коррекции дисфункций иммунной системы.

Иммуномодуляторы используются в составе комплексного лечения, а также для лечения септических состояний; гнойных хирургических инфекций; хронических рецидивирующих урогенитальных инфекций; туберкулеза и онкологических заболеваниях (в качестве сопутствующей терапии). При монотерапии – для восстановления иммунитета после перенесенных «истощающих» заболеваний; профилактики инфекций и восстановления иммунитета (у онкологических больных); перед началом осенне-зимнего сезона для профилактики обострений воспалительных заболеваний у ЧДБ-пациентов. В настоящее время можно выделить несколько основных групп лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами: экзогенные препараты (микробные, растительные, нуклеиновые кислоты и др.), химически чистые синтетические средства (низко- и высокомолекулярные), эндогенные препараты (интерфероновые препараты, индукторы интерферонов и др.); иммунорегуляторные пептиды: (тимические / костно-мозговые и др.).

Иммуномодуляторы не в состоянии непосредственно вылечить болезнь, но могут быть эффективными в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами. По сравнению с традиционными антибиотиками иммуномодуляторы имеют ряд потенциальных преимуществ:

- ❖ иммуномодуляторы не действуют непосредственно на микроорганизмы, они могут обходить проблему развития резистентности;
- ❖ они могут расширить возможности лечения для па-



Рисунок 2. Оптимизация схем лечения Ликопидом у больных ЧБД

**Источник:** Баранова И.Д., и др. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта. Ученые записки. Том 2 «Здравоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии». Орел, 2004. С. 21-25

циентов с ослабленным иммунитетом, в которых традиционные препараты зачастую неэффективны;

- ❖ иммуномодуляторы обладают потенциалом широкого спектра действия против вирусных и грибковых, а также бактериальных заболеваний.

Большинство антимикробных агентов, которые совершили революцию в лечении инфекционных заболеваний в последние десятилетия, получены из бактериальных продуктов. По классификации проф. И.Г. Козлова, иммуномодуляторы микробного происхождения делятся на средства:

- ❖ 0 поколение – живые бактерии;
- ❖ I поколение – лизаты микроорганизмов;
- ❖ II поколение – частично очищенные компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, рибосомы, нуклеиновые кислоты);
- ❖ III поколение – минимальные биологически активные фрагменты: глюкозаминмурамилдипептид – ГМДП.

За рубежом широко используются препараты последнего поколения (III), одним из представителей является Ликопид® (ЗАО

Пептек, РФ) – активатор врожденного иммунитета, обладающий выраженной иммуностимулирующей активностью; его молекулярной мишенью (рецептором) является NOD-2 рецептор. Основной клеточной мишенью ГМДП в иммунной системе являются фагоциты. Прием препарата активирует фагоцитоз, усиливает киллинг микробов, образует активные формы кислорода, индуцирует лизосомальные ферменты, активирует экспрессию HLA-Dr, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IFN- $\gamma$ ). Препарат применяется в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся ВИН при острых и хронических формах гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и кожи, хронических формах вирусных гепатитов В и С, инфекционных заболеваниях различной локализации, вызванных вирусом герпеса. У взрослых он широко применяется при инфекционных заболеваниях легких, туберкулеза легких, псориазе и инфекциях, вызванных папилломавирусом человека. У ЧДБ-детей – при хронических формах инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (в т.ч. при ОРВИ). На фармацевтическом



рынке препарат присутствует с 1995 г., доступен в двух дозировках по 1 и 10 мг. Ликопид® зарегистрирован в Казахстане и имеет солидную базу проведенных доклинических и клинических исследований в соответствии со стандартами GLP и GCP в Великобритании, Австрии, России.

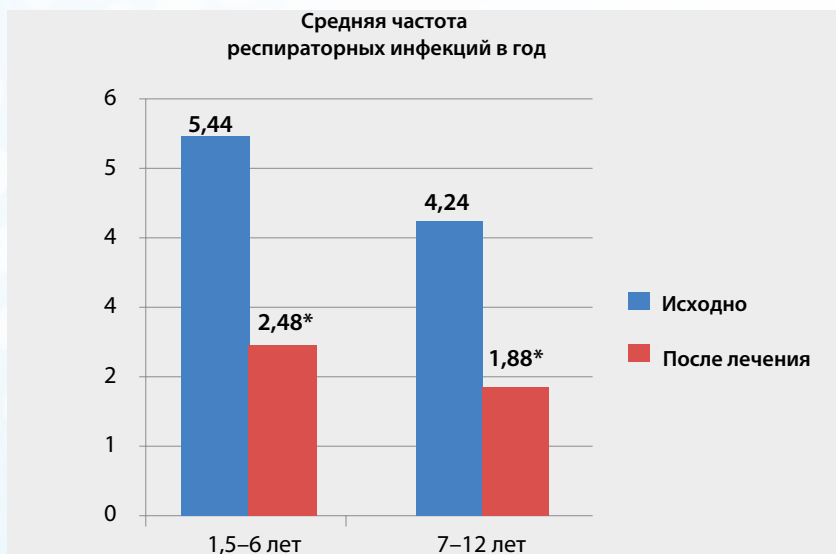
В России проведен ряд фармако-эпидемиологических исследований.

1) По оптимизации лечения часто и длительно болеющих детей Ликопидом. Применялись три схемы лечения: «старая» (1 мг в сутки, 10 дней), стандартная (действующая инструкция в Республике Казахстан – в течение 3 месяцев, каждые первые 10 дней по 1 мг в сутки) и оптимальная (в течение 6-ти месяцев, каждые первые 10 дней по 1 мг (детям в возрасте 2-6 лет), по 2 мг первый месяц (в возрасте 7-10 лет)). Результаты показали, что при оптимальной схеме лечения произошло снижение частоты респираторных вирусных заболеваний, стойкая ремиссия в течение года и отмечена хорошая эффективность препарата (рис. 2).

2) Анализ заболеваемости и эффективности коррекции Ликопидом в г. Владимир показал снижение частоты респираторных инфекций в течение года в группе детей 1,5-6 лет с 5,4 до 2,5 раз, и в группе детей 7-12 лет – с 4,2 до 1,9 (рис. 3).

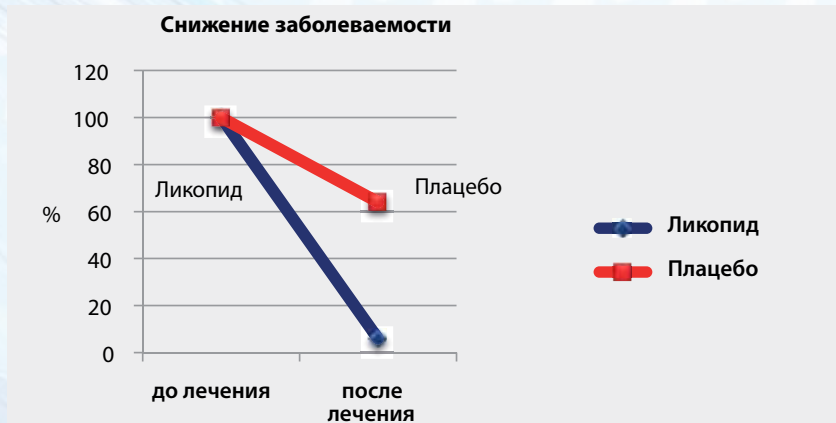
3) Анализ профилактики ОРВИ у взрослых Ликопидом показал общее снижение заболеваемости (рис. 4), нормализацию сниженных до исследования показателей CD3+, CD4+, повышение уровня IgA, снижение уровня IgE у пациентов, у которых имел место изначально повышенный уровень IgE до исследования (отсутствие динамики IgE в группе плацебо).

Таким образом, учитывая высокую распространенность аллергических заболеваний, необходимо помнить, что каждый 3-5-й пациент, обратившийся к врачу с ОРВИ, может страдать аллергией и иметь предрасположенность к длительному и осложненному течению вирусных респиратор-



**Рисунок 3.** Анализ заболеваемости и эффективности коррекции Ликопидом у детей

**Источник:** Кирюхин А.В. и др. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал, 2001, № 5, С. 27-29.



**Рисунок 4.** Профилактика ОРВИ Ликопидом у взрослых

**Источник:** Н.А. Серков, И.Л. Серкова, А.В. Кулаков (ГНЦ Институт иммунологии ФМБА РФ, Москва)

ных заболеваний. ЧДБ-пациенты должны быть обследованы на наличие аллергии, а при лечении ОРВИ у больных АЗ (даже вне обострения) необходимо применять весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий, показанных при аллергопатологии. При лечении ОРВИ у больных АЗ необходимо: с осторожностью применять фитотерапию, сократить использование антибиотиков, усилить базисную терапию АЗ. При наличии клинических признаков иммунных нарушений следует применять иммуномодуляторы,

перед назначением которых необходимо: определить показания для их применения, установить возможность использования конкретного препарата у пациента, предложить дозы и схемы иммуномодулирующего лечения.

Наличие только сниженных показателей иммунограммы без клинических проявлений нарушений иммунитета не требует назначения иммуномодуляторов. Важно помнить: **здоровым людям иммуномодуляторы не назначаются!**

Подготовила Елена СОН



# Лечение внебольничных пневмоний у детей

В рамках VI Международного Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» провел мастер-класс Абатуров Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской государственной медицинской академии (Украина)



Пневмония является главной причиной смертности детей во всем мире. Каждые 40 секунд на Земле умирает 1 ребенок от пневмонии. Ежегодно пневмония уносит жизни примерно 1,4 миллиона детей в возрасте до пяти лет. Это больше, чем СПИД, малярия и корь вместе взятые. Последние 10 лет всеобщее признание получила классификация пневмоний, предложенная Европейским обществом пульмонологов и Американским торакальным обществом и одобренная V Национальным конгрессом по болезням органов дыхания (Москва, 1995 г.). Согласно этой классификации, выделяют четыре основных форм пневмонии, каждая из которых отличается вполне определенным спектром наиболее вероятных возбудителей пневмонии:

- ❖ внебольничные пневмонии (Community-acquired pneumonia, CAP), развивающиеся вне стационара, в «домашних» условиях и являющиеся наиболее распространенной формой пневмонии;
- ❖ внутрибольничные (госпитальные, нозокомиальные) пневмонии, развивающиеся не ранее чем через 48-72 ч после

поступления больного в стационар. Удельный вес этих форм пневмоний составляет 10-15% от всех случаев заболевания, однако летальность достигает в некоторых случаях 30-50% и более и связана с особой вирулентностью и резистентностью к антибактериальной терапии грамотрицательной микрофлоры, являющейся основной причиной этой формы пневмонии;

- ❖ «атипичные» пневмонии – пневмонии, вызываемые внутриклеточными («атипичными») возбудителями (легионеллой, микоплазмой, хламидиями и др.);
- ❖ пневмонии у больных с иммунодефицитными состояниями.

Несмотря на всю условность и внутреннюю противоречивость данной классификации, ее применение в клинической практике в настоящее время является вполне оправданным, поскольку деление пневмоний на внебольничные и госпитальные (нозокомиальные) в большинстве случаев дает возможность практикующему врачу более обоснованно подойти к выбору оптимального антибактериального лечения, причем сразу же

после сбора анамнеза и клинического обследования пациента.

95% пневмоний имеют бактериальное происхождение, 5% – вирусное, грибковое и т.д. В смертности преобладают внебольничные пневмонии. Основные причины смертности от CAP – поздняя диагностика, неправильный или поздний выбор антибактериального средства.

Поздняя диагностика зачастую связана с тем, что врач ищет патогномичные симптомы пневмонии, такие как ослабленное дыхание, одышка, трепетация желудочков и др. Но все они не являются специфичными, лишь трепетацию можно выделить как специфичный симптом, но еще не пневмонии, а альвеолита. Трепетация желудочков возникает вначале и в конце заболевания. Но в начале заболевания вы еще не можете ее услышать, потому что пациент еще не дошел до больницы, он находится дома.

На самом деле патогномичных симптомов пневмоний нет, есть симптомы вероятностные. К ним относят:

- ❖ преобладание интоксикации;
- ❖ асимметрия физических данных, среди которых важными являются:
- ❖ утолщение кожной складки над



очагом поражения. Причем, чем младше ребенок, тем легче она диагностируется;

- ❖ укорачивание перкулерного звука;
- ❖ ослабление или усиление дыхания над очагом поражения.

Какие типы аускультативного дыхания бывают? Везикулярное, усиленное и ослабленное. Для везикулярного дыхания характерно равномерное диффузное дыхание, сопровождаемое звуком «ф». Усиленное дыхание сопровождается звуком «х» и выслушивается над очагом поражения или в местах физиологического усиления дыхания.

Везикулярное, в свою очередь, делится на собственно везикулярное и жесткое. При собственно везикулярном дыхании продолжительность слышимой части занимает 1/3 от всего выдоха у детей старше 5 лет. У детей младше 5 лет – слышимая часть может быть до 1/2 всей продолжительности выдоха. А если мы не слышим, или продолжительность выдоха меньше 1/5 – это везикулярное ослабленное дыхание. Если мы не слышим части вдоха – это патологически ослабленное дыхание. Для пневмонии характерно патологически ослабленное дыхание над очагом поражения.

Когда мы диагностируем пневмонию, то в течение 24 часов должны назначить антибактериальную терапию. Выбор антибиотика строится на эмпирических данных. Можно сделать бактериальный посев для выявления конкретного возбудителя. С появлением экспресс-методов анализа бактериальный посев стал особенно популярен. Однако единственным значимым методом получения причинно-значимого возбудителя является не бактериальный посев, а посев с транспирата, полученного трансторакальным путем. Все остальные посевы (мокроты, из зева) показывают лишь то, что в нас живет, растет и развивается, но не возбудителя пневмонии! В настоящее время большинство мета-анализов по лечению пневмоний не ссылаются на результаты бактериологических анализов, а только на клиническую эффективность. Никого не интересует по большому счету, что у человека растет внутри, потому что выделить причинно-значимого возбудителя путем бактериального посева практически невозможно. Поэтому при назначении антибиотиков для лечения пневмонии

опираются на эмпирические данные.

Антибиотики подарили человечеству 20 лет в продолжительности жизни, изменили демографию человеческой популяции и до сих пор остаются единственной группой препаратов для лечения пневмоний. Если посмотреть на историю развития антибиотиков, то мы увидим, что был период их бурного роста, когда почти ежегодно в мире появлялись новые антибактериальные средства. Но с середины 70-х годов до 2000-х новых препаратов-антибиотиков не появлялось. Более того, развивается резистентность к антибиотикам, что стало большой проблемой в терапии многих заболеваний. Сегодня в мире появилось новое течение в терапии «борьба с антибиотикорезистентностью путем назначения старых работающих препаратов». На самом деле тайна антибиотикорезистентности лежит не только в назначении антибиотиков, но и в насыщенности антибиотиками потребляемой человеком пищи: колбасе, мясе птицы, рыбы и проч. Да, за резистентность ответственны врачи, но у них есть «помощники».

Чем определяется выбор антибиотика при лечении пневмонии? Чувствительностью, биодоступностью и распределением. Следует отметить очень важный момент: если раньше лечили ребенка с пневмонией, то есть человека, то сейчас лечат пневмонию, болезнь, а зачастую – только симптомы. Это обратная сторона протокольной медицины, характеризующаяся тем, что врачи наполовину становятся функционерами, которые должны неукоснительно следовать протоколам лечения. Препарат выбора согласно протоколам лечения пневмоний ряда стран (Великобритания, США, Япония и др.) – амоксициллин, который ингибирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана (опорный белок клеточной стенки) в период деления и роста, вызывает лизис микроорганизмов. Имеет широкий спектр противомикробного действия, активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов, в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, аэробных грамотрицательных микроорганизмов. Во многих странах отмечается рост резистентности к *S. pneumoniae*. Так, по данным об устойчивости к бета-лактамам, составляющим основу терапии пневмококковых инфекций,

в Азии число штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину составляет 47%, в Северной Америке – 46%, в Южной Америке – 35%, в Европе – 19% (по состоянию на 2002 г.). В Европе наряду со странами с высоким уровнем устойчивости (Испания – 38 %, Португалия – 18%) есть государства, где доля пенициллинрезистентных пневмококков по-прежнему остается низкой (Германия, Исландия и Нидерланды – 2, 2 и 1% соответственно).

Учитывая, что стрептококк занимает 50-60% в этиологической структуре внебольничных пневмоний, препаратом выбора при лечении САР без осложнений является амоксициллин. Стрептококк не вырабатывает бета-лактамаз, это важная характеристика, поэтому при стрептококковой инфекции нет необходимости назначать ингибиторы бета-лактамаз, нужно лишь повышать дозу препарата, если нет чувствительности. При приеме внутрь амоксициллин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ, не разрушается в кислой среде желудка.  $C_{max}$  амоксициллина в плазме крови достигается через 1-2 ч. При увеличении дозы в 2 раза концентрация также увеличивается в 2 раза. В присутствии пищи в желудке не уменьшает общую абсорбцию. Связывание амоксициллина с белками плазмы составляет около 20%.  $T_{1/2}$  из плазмы составляет 1-1,5 ч. Около 60% дозы, принятой внутрь, выводится в неизмененном виде с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; при дозе 250 мг концентрация амоксициллина в моче составляет более 300 мкг/мл. Некоторое количество амоксициллина определяется в кале. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма, но накапливается преимущественно в тканях респираторной системы, поэтому и является препаратом выбора при заболеваниях органов дыхания, в т.ч. отитов, синуситов.

Одна из причин, препятствующей достижению лечебного эффекта при пневмонии, является антибиотикорезистентность. В целом развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов связано с выработанными в ходе эволюции биохимическими механизмами. Различают следующие пути реализации антибиотикорезистентности у бактерий: модификация мишени действия антибиотика, инаktivация самого антибиотика, уменьшение про-



# АЦЦ®

## Жөтелден арылуға көмектеседі!

## Поможет избавиться от кашля!



**Қолданылуы:** қақырық түзілуі мен тасымалдануының бұзылулары қатар жүретін бронх пен өкпенің жедел ауруларында секретолитикалық ем жүргізгенде.

**Қолдану тәсілі мен дозалары:** Ересектер мен 14 және одан үлкен жастағы жасөспірімдерге: 1 көпіршітін таблеткадан күніне 2-3. 6-дан 14 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге: ½ көпіршітін таблеткадан – күніне 3-4 рет. 2-ден 5 жасқа дейінгі балаларға: ½ көпіршітін таблеткадан – күніне 2-3 рет. Көпіршітін таблеткаларды бір стақан суға ерітіп, тамақтан кейін қолданады.

**Маңыздысы:** жеткілікті сұйықтықпен ішу қажет.

**Жағымсыз әсерлері:** сирек ( $\geq 0,1\%$ - $<1\%$ ) – стоматит, диарея, құсу, қыжыл мен жүректің айнуы.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар:** ацетилцистеинге немесе препараттың кез-келген басқа компонентіне асқын сезімталдықта; 2 жасқа дейінгі балаларға.

**Айрықша нұсқаулар:** АЦЦ препаратын жүктілік пен лактация кезеңінде тағайындамау керек.

**Дәріханалардан босатылу шарттары:** Рецептісіз.

**Қолданар алдында медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулықпен мұқият танысып шығыңыз.**

25.12.2008ж. ҚР-ДЗ-5 №013196. 20.09.2013ж. № 4300 рұқсаттама «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» АҚ өкілдігі Қазақстан Республикасында, 050051, Алматы қ., Луганский к-сі., 96 Тел.: +7 (727) 258 10 48 Факс: +7 (727) 258 10 47 E-mail: kzsds.drugsafety@sandoz.com

**Показания к применению:** секретолитическая терапия при острых и хронических заболеваниях бронхов и лёгких, сопровождающиеся нарушением образования и транспортировки мокроты.

**Способ применения и дозировка:** Взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше: по 1 шипучей таблетке 2-3 раза в день. Дети и подростки в возрасте от 6 до 14 лет: по ½ шипучей таблетки 3-4 раза в день. Дети в возрасте от 2 до 5 лет: по ½ шипучей таблетки 2-3 раза в день. Шипучие таблетки предварительно растворяют в стакане воды, принимают после еды.

**Важно:** обязателен достаточный приём жидкости.

**Побочные действия:** редко ( $\geq 0,1\%$ - $<1\%$ ) – стоматит, диарея, рвота, изжога и тошнота.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к ацетилцистеину или любому другому из компонентов препарата; детский возраст до 2-х лет.

**Особые указания:** назначение АЦЦ во время беременности и лактации не рекомендуется.

**Условия отпуска из аптек:** без рецепта.

**Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

РК-ЛС-5 №013196 от 25.12.2008г. Разрешение № 4300 от 20.09.2013г. Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, 050051, г. Алматы, ул. Луганского, 96 Тел.: +7 (727) 258 10 48 Факс: +7 (727) 258 10 47 E-mail: kzsds.drugsafety@sandoz.com



нищаемости внешних структур бактериальных клеток, формирование новых метаболических путей и активное выведение антибиотика из бактериальной клетки. Различным бактериям свойственны свои механизмы развития резистентности.

Существует несколько путей преодоления резистентности бактерий к антибиотикам. Один из них – это защита известных антибиотиков от разрушения ферментами бактерий или от удаления из клетки посредством мембранных насосов. Так появились «защищенные» пенициллины – комбинации полусинтетических пенициллинов с ингибиторами бактериальных бета-лактамаз. Имеется целый ряд соединений, которые подавляют продукцию бета-лактамаз, часть из них нашли свое применение в клинической практике:

- ❖ клавулановая кислота;
- ❖ пенициллановые кислоты;
- ❖ сульбактам (сульфонпенициллановой кислоты);
- ❖ 6-хлорпенициллановая кислота;
- ❖ 6-йодпенициллановая кислота;
- ❖ 6-бромпенициллановая кислота;
- ❖ 6-ацетилпенициллановая кислота.

Различают два типа ингибиторов бета-лактамаз. К первой группе относят антибиотики, устойчивые к действию ферментов. Такие антибиотики помимо антибактериальной активности обладают ингибиторными свойствами в отношении бета-лактамаз, которые проявляются при высокой концентрации антибиотиков. К ним относят метициллин и изоксазолилпенициллины, моноциклические бета-лактамы типа карбапенема (тиенамицин). Вторую группу составляют ингибиторы бета-лактамаз, проявляющие ингибиторную активность в низких концентрациях, а в высоких – обладающие антибактериальными свойствами. Примером может служить клавулановая кислота, галогенизированные пенициллановые кислоты, сульфон пенициллановой кислоты (сульбактам). Клавулановая кислота и сульбактам блокируют гидролиз пенициллина стафилококками. Наиболее широко используют в качестве ингибиторов бета-лактамаз клавулановую кислоту и сульбактам, обладающие гидролитической активностью. Сульбактам блокирует бета-лактамазы II, III, IV и V классов, а также хромосомно-опосредованный I класс цефало-

спориаз. Аналогичными свойствами обладает клавулановая кислота. Различие между препаратами состоит в том, что в гораздо меньших концентрациях сульбактам блокирует образование хромосомно-опосредованных бета-лактамаз, а клавулановая кислота – плазмидассоциированных ферментов. Причем на ряд лактамаз сульбактам оказывает необратимое ингибиторное воздействие. Ингибиторы бета-лактамаз повышают уровень эрадикации в десятки раз, поэтому не следует начинать лечение с них. Их нужно назначать тогда, когда есть подозрение на присутствие бета-лактамазы продуцирующих микроорганизмов. Обычно это наблюдается у часто болеющих людей, посещающих общественные места с высокой вероятностью заражения грамотрицательной флорой.

Другой путь борьбы с антибиотикорезистентностью. В конце XX в. сформировалось представление об особой форме организации микрофлоры организма человека – хорошо организованном взаимодействующем сообществе микроорганизмов, покрывающих поверхности кишечной стенки, других слизистых оболочек, кожи и зубов человека. На сегодняшний день известно, что большинство бактерий существуют в природе не в виде свободно плавающих клеток, а в виде специфически организованных биопленок. Причем сами бактерии составляют лишь 5-35% массы биопленки, остальная часть – это межбактериальный матрикс. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и организма-хозяина. Микрофлора биопленки более устойчива к воздействию неблагоприятных факторов физической, химической и биологической природы по сравнению со свободно плавающими бактериями – они оказались очень устойчивы к воздействию ультрафиолетового излучения, дегидратации и вирусам, антибиотикам и факторам иммунной защиты. Таким образом, биопленка – сообщество микробов, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов. Это определение позволяет отличить микробные сообщ-

ества биопленок от похожих на них лишь внешне структур, например, колонии бактерий, растущих на поверхности агара, которые не проявляют ни одной из характеристик, свойственных истинной биопленке.

По действию на бактерии биопленок антибиотики разделяются на два типа. К первому относят антибиотики, проникающие в биопленки и угнетающие или убивающие образующие их микроорганизмы. Второй тип – антибиотики, практически не проникающие в биопленки, но эффективно препятствующие их расселению за счет мигрирующих бактерий. В связи с этим в последние годы началось изучение способности антибиотиков проникать в биопленки различных микробов. Как оказалось, в данном аспекте могут быть использованы давно известные и хорошо себя зарекомендовавшие препараты, применение которых было ограничено совершенно другими показаниями.

Так, N-ацетилцистеин, являясь предшественником L-цистеина и глутатиона, обладает выраженными муколитическими свойствами, что является показанием для широкого его использования при заболеваниях дыхательных путей. Разжижение вязкого слизистого секрета в дыхательных путях способствует его скорейшему выведению, что и является основным механизмом влияния на патогенез заболеваний, сопровождающихся кашлем. Но, как было установлено в экспериментальных и клинических исследованиях, препарат обладает способностью уменьшать адгезию некоторых возбудителей к слизистым оболочкам дыхательных путей, а также оказывает прямое разрушающее воздействие на внеклеточный матрикс, что позволяет рассматривать N-ацетилцистеин в качестве перспективного неантибактериального компонента терапии инфекций, связанных с образованием биопленок. Поэтому мы говорим, что при лечении внебольничной пневмонии возможно назначение двух средств: антибиотика и такого муколитического средства, как N-ацетилцистеин. Но при применении N-ацетилцистеина внимание акцентируется на его способности разрушать биопленку, что, в свою очередь, облегчит антибиотику достичь полной эрадикации возбудителя.

*Подготовила Елена СОН*



# Полиоксидоний – барьер от гриппа, ОРВИ, других инфекций и бронхиальной астмы

Интерактивная дискуссия об иммунопрофилактике гриппа и ОРВИ в практике педиатра, проведенная в форме круглого стола в первый день работы VI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», оказалась очень востребованной участниками форума. И ничего удивительного в этом нет – сезонный всплеск вирусной инфекции у нас уже почти начался, и мнение авторитетных экспертов на этот счет очень полезно для отечественных педиатров.

Ежегодно во время сезонных вспышек гриппа в мире заболевает 3–5 миллионов человек, из них умирают 250–500 тысяч. По данным ВОЗ, острыми респираторными вирусными инфекциями ежегодно поражается каждый третий житель планеты, а экономический ущерб от ОРВИ составляет до 86 процентов от всех инфекций. У детей младшего возраста респираторные инфекции составляют до 70 процентов от всех регистрируемых заболеваний, они являются одной из основных причин госпитализации. Такие данные привела в своей презентации приглашенный из Москвы спикер круглого стола по обобщению международного опыта иммунопрофилактики в практике педиатра, главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, д.м.н. Виля Ахтямовна БУЛГАКОВА.

На ранних стадиях у ОРВИ однотипная картина, и это очень затрудняет диагностику. Учеными уже выявлено около трехсот возбудителей ОРВИ, и примерно три тысячи вирусов гриппа. Одни только риновирусы имеют до двухсот штаммов.

Разобраться в этом много-

образии вирусов педиатрам помогает Международная классификация болезней МКБ-10. Но и этот серьезный документ сегодня, с учетом способности вирусов быстро мутировать, не всегда бывает полезен. Так, всегда считалось, что причиной пневмонии могут быть только бактерии, но эволюционные процессы привели к тому, что воспаление легких теперь могут вызывать и вирусы. К пневмонии приводят те же разновидности вирусов, которые являются возбудителями инфекции верхних дыхательных путей. ОРВИ и грипп сегодня, из-за высокого риска развития осложнений, стали серьезной проблемой для здоровья, особенно у детей, среди которых самый высокий риск тяжелых исходов, включая смерть.

Созданная ВОЗ в Европе «Система эпидемиологического надзора за гриппом» (EuroFlu.org) имеет сегодня самое полное, оперативное досье – сколько и где, в какой из 53 стран-участниц этой системы, зарегистрировано случаев гриппа. На сайте Европейского бюро участковый педиатр может найти много полезной информации. В 2009 году была унифицирована терминология, и врачам стало легче разобратся, когда надо выставить диа-

гноз «грипп», а когда «гриппоподобное состояние». Тогда как раньше медицинские карточки заполнялись, как выразился московский эксперт, «кто во что горазд».

Педиатрам хотелось бы всегда иметь под рукой возможность верифицировать случаи ОРВИ, с которыми они сталкиваются в ежедневной практике, при помощи лабораторных исследований. С учетом выявленных возбудителей врач сможет назначить больному правильное лечение. Методов лабораторной диагностики сегодня вполне достаточно. Это обнаружение вирусного антигена в мазке со слизистой оболочки носа методом ИФ и в смывах из носах – ИФА; выявление РНК и ДНК респираторных вирусов методом ПЦР; определение в динамике титров антител к антигенам вирусов гриппа А и В, парагриппа I, II, III типов, аденовируса и РС-вирусу в РТГА; определение содержания антител классов IgM и IgG к тем же вирусам в ИФА.

Иммунопрофилактика гриппа и ОРВИ, отнесенная экспертами к главному фактору сдерживания роста этих инфекций, это реальное средство воздействия на процесс сдерживания вирусной инфекции. Оно уже имеется



в арсенале казахстанских врачей, и они им активно пользуются.

Иммунопрофилактики против гриппа и ОРВИ включает в себя два вида. **Специфическая** – это формирование антигенспецифических клонов клеток, направленных на элиминацию заданного антигена (вакцинация против гриппа). Неспецифическая (адаптивная) – антиген-независимая активация иммунной системы, направленная на усиление «общего» иммунитета (иммунофармакотерапия).

Иммунизации против гриппа в Российской Федерации подлежат, как рассказала профессор Булгакова, следующие группы населения:

- ❖ дети с 6 месяцев;
- ❖ учащиеся 1-11 классов;
- ❖ студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений;
- ❖ взрослые, работающие по отдельным профессиям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.);
- ❖ взрослые старше 60 лет.

В Национальный календарь профилактических прививок в РФ вошла также вакцина против пневмококковой инфекции. Следует отметить, что эта вакцина введена в Национальные календари прививок 59 стран мира. За 10 лет применения она показала эффективность в отношении пневмококковых заболеваний у детей 0-2 лет (до 94 процента). А заболеваемость у взрослых старше 65 лет снизилась более чем на треть.

Возможности для более массовой вакцинации расширились после появления в России гриппозной вакцины последнего поколения без консервантов – Гриппол®плюс. Вакцина Гриппол®плюс, соответствующая мировым стандартам GMP и выпускаемая в индивидуальных шприц-дозах со специальной атравматичной иглой, показала



хорошую переносимость детьми различного возраста и безопасность (у 93,5% привитых поствакцинальный период протекает без каких-либо симптомов).

В итоге вакцина последнего поколения Гриппол® плюс вошла в Национальный календарь профилактических прививок России. Вакцина Гриппол®плюс, как показали специально проведенные исследования, продемонстрировала высокую профилактическую эффективность, формирование стойкого иммунного ответа, снижение заболеваемости другими ОРВИ, а также бронхиальной астмой. Есть публикации об успешном применении Гриппола® плюс у беременных.

Большую ставку в последние годы российские врачи, как и их коллеги во всем мире, делают на неспецифическую профилактику гриппа и ОРВИ. Полное представление об этом виде профилактики дает нижеприведенный слайд.

В качестве противовирусных химиопрепаратов ВОЗ рекомендует:

- ❖ блокаторы М2 каналов (ремантадин) – при гриппе А (в РФ ремантадин с этой целью уже не применяется);
- ❖ ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) – грипп А и В;
- ❖ ингибиторы протеаз (рибавирин) – РС-вирусные бронхиты (США);





### ПРЕИМУЩЕСТВА Полиоксидония

- Полимерное физиологически активное соединение с заданными и воспроизводимыми свойствами
- Клетки-мишени - антигенпрезентирующие и NK-клетки
- Спектр действия - иммуномодулирующее, детоксикационное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее
- Не нарушает естественных механизмов торможения иммунных реакций
- Эффективность показана в комплексном лечении острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций, в т.ч. хронических инфекций дыхательной системы (синусит, тонзиллит и др.), ОРВИ (в т.ч. гриппе)
- Препарат может применяться как при хронических формах заболеваний, так и в острый период

- ❖ блокатор слияния, индуктор ИФН (умифеновир) – грипп, ОРВИ (РФ);
- ❖ блокатор NP-белка (ингавирин) – грипп, ОРВИ (РФ).

Рекомендации экспертов ВОЗ в отношении этой группы препаратов однозначны: если уж начали применять лекарственные средства, то надо соблюдать дозу и сроки применения. То есть, вопрос ставится ребром: принимать либо не принимать! Резистентность к противовирусным препаратам имеет место быть, и проблема эта не уступает в актуальности антибиотикорезистентности. За рубежом детям противовирусные препараты назначают редко, делать это не рекомендует ВОЗ, эксперты которого отдают предпочтение вакцинации.

В число этиопатогенетических средств при гриппе и ОРВИ вошли также интерфероны, индукторы интерферонов и иммуномодуляторы. Причины включения иммуномодуляторов в комплексную терапию понятны: решающую роль в механизмах развития болезней, в том числе ОРВИ и гриппа, в особенностях его клинического течения играют нарушения иммунных реакций. На фоне ослабленного иммунитета как у детей, так и у взрослых формируется повышенная восприимчивость организма к различным инфекциям (бактерии, вирусы, грибы), нарушения в системе иммунитета способствуют переходу заболевания в хроническую форму. Более трети всей патологии человека протекает на фоне проявлений вторичной иммунной недостаточности, которая и определяет тяжесть течения, торпидность к проводимой терапии и прогноз заболевания. Иммуномодуляторы при гриппе и ОРВИ



– это восстановление нормально-го иммунного ответа.

Из большой группы иммуномодуляторов, которые в настоящее время применяются в клинической практике РФ, докладчик особо выделила Полиоксидоний®, имеющий многоцелевое действие и вошедший в состав Гриппола® плюс. Явное преимущество рекомендуемого экспертом препарата в том, что он работает и с факторами врожденного иммунитета. Еще один немаловажный аспект – безопасность: по данным опубликованных работ, побочных эффектов у детей, получающих Полиоксидоний®, зафиксировано не было.

Педиатры из Твери под руководством ученого А. Михайленко изучали профилактическую эффективность Полиоксидония® в условиях стационара. Пациентам старше 12 лет назначали его в таблетках, по 12 мг два раза в сутки субингивально 10 дней, в дополнение детям старше 12 лет назначалась витаминотерапия. Вторая группа детей получила только витамины. Опубликованные результаты исследования показали, что профилактический прием Полиоксидония® в 3 раза снижает частоту заболевания ОРВИ и гриппом. Количество случаев ОРВИ в группе, получающей вместе с витаминами Полиоксидоний®, оказалось на 46 процентов меньше, чем среди детей, которые получали только витаминотерапию.

Проведенные лабораторные исследования показали хороший результат от применения этого препарата в качестве местной иммунотерапии. Это понятно: слизистая рта – входные ворота для инфекции. Одной из основных причин частого возникновения ОРВИ и более тяжелого течения инфекционно-воспалительных заболеваний у детей является несостоятельность системы местной защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм



### Полиоксидоний - иммунореабилитация детей с хроническими носоглоточными инфекциями

**Полиоксидоний интраназально, в дозе 0,15 мг/кг/сут, курс 5 дней**

Интраназальное введение Полиоксидония позволяет:

- Добиться хорошего клинического эффекта у 85% детей.
- Уменьшить интенсивность головной боли и выраженность симптомов интоксикации в первые сутки.
- Улучшить носовое дыхание на 4-5 сутки
- Уменьшить гипертрофированную глоточную миндалину
- Добиться элиминации патогенных микроорганизмов со слизистых носоглотки через месяц
- Нормализовать показатели иммунитета, в т.ч. местного на длительное время (более 2-х месяцев)

Л.В.Лусс, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»



### Клиническая эффективность Полиоксидония у детей с частыми ОРВИ

**Полиоксидоний интраназально, в дозе 0,15 мг/кг/сут, курс 10 дней**

Назначение Полиоксидония в комплексной терапии ОРВИ у ЧБД позволяет:

- Снизить длительность заболевания в 1,8 раз (с 17,5 сут. до 9,5 сут.)
- Снизить частоту госпитализаций по поводу ОРВИ в 20 раз
- Увеличить длительность ремиссии ОРВИ в 3-и раза

Клиническая эффективность Полиоксидония® в комплексной терапии ОРВИ у часто и длительно болеющих детей [9]

Характеристика	Полиоксидоний® + стандартная терапия		Стандартная терапия	
	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)	до лечения (n=15)	после лечения (n=15)
Длительность ремиссии ОРВИ, мес	1,5	4,5*	2	2
Длительность ОРВИ, сут	17,5±2,8	9,5±2,3*	17,8±2,8	16,6±2,8
Частота госпитализаций	20	2	2	2

Дзяранова Р.Г., 2004, Владикавказ

человека. В связи с чем иммуномодуляторы местного действия приобретают важное место в иммунопрофилактике от ОРВИ и гриппа. Профессор Булгакова рассказала случай из собственной клинической практики, подтвердивший опасность вирусов, с которыми они имеют дело. После обследования детей, которые находились в условиях стационара Морозовской детской больницы Москвы в течение двух-трех месяцев, когда, казалось бы, их организмы уже должны стать практически стерильными, они

продолжали, не реагируя на проведенную мощную противовирусную терапию, выделять вирусы! При таких обстоятельствах роль иммунопрофилактики, в том числе местной, повышается в разы, о чем свидетельствуют исследования часто болеющих ОРВИ, проведенные на базе Института иммунологии ФМБА России, а также их коллег из Владикавказа.

– Эффективность и хорошая переносимость Полиоксидония® позволяет рекомендовать его для проведения неспецифической профилактики ОРВИ и гриппа у



детей, – такой вывод в конце своей презентации сделала московский эксперт, известный в РФ ученый и практик В.А. Булгакова.

О роли иммунитета говорила с аудиторией и второй спикер этого круглого стола, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии АГИУВ, профессор О.А. Митковская.

– Иммунная система человека, если глубоко в нее проникнуть, это целая Вселенная, – так образно охарактеризовала предмет своей презентации Оксана Анатольевна, – у каждого человека она индивидуальна, особенно у детей, так как она находится в стадии формирования.

В своем докладе «Предупреждение возникновения ОРВИ и гриппа на фоне бронхиальной астмы» докладчик проследила влияние иммунокорригирующей терапии на развитие такой сложной патологии, как бронхиальная астма. По данным ВОЗ, аллергические заболевания занимают третье место по распространенности среди других заболеваний. На первом месте находятся респираторные аллергии. Аллергическим ринитом страдает 15,5 процента всех больных, на долю бронхиальной астмы приходится 70–80 процентов. Эти два заболевания идут в одной связке, и такое сочетание дает очень высокий уровень заболеваемости.

Врожденный иммунитет в респираторном тракте может обеспечить 90 процентов защиты от вирусной инфекции! Но, к сожалению, таким уровнем генной защищенности сегодня обладает очень мало людей. Приобретенный же, или вторичный иммунитет развивается в течение всей жизни, и подвержен влиянию всевозможных негативных факторов. Но на него можно воздействовать, и этот механизм докладчик показала достаточно убедительно.

Особое внимание в своей презентации профессор Мит-

ковская также уделила Полиоксидонiu\*. В основе клинической эффективности этого препарата лежат его уникальные физико-химические и биологические свойства. Это высокомолекулярный полимер, на поверхности которого имеется большое количество активных групп. Полиоксидонiu\* увеличивает иммунную резистентность организма в отношении локальных и генерализованных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Этот препарат стимулирует активность трех важнейших субпопуляций фагоцитов: подвижных макрофагов тканей, циркулирующих микро- и макрофагов крови, оседлых фагоцитов ретикуло-эндотелиальной системы, тем самым повышая противоинфекционный иммунитет. Способность этого препарата усиливать антителогенез при совместном введении с АГ, его детоксицирующее действие, позволяющее при совместном введении ослаблять токсичность ряда лекарственных средств, выраженный противоопухолевый эффект и другие достоинства, позволили Полиоксидонiu\* хорошо зарекомендовать себя в профилактике и лечении острых и хронических гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваний, в лечении неопластических процессов.

Успешно применяется в разных странах Полиоксидонiu\* и в комплексной терапии лечения ОРВИ и бронхиальной астмы. Рекомендации коллегам о схемах применения данного препарата казахстанский профессор давала не только на основе результатов исследований, проведенных в ведущих медицинских центрах России, но и собственного опыта алматинских врачей-аллергологов и иммунологов. Ими была апробирована методика лечения бронхиальной астмы с использованием Полиоксидонiu\*. Качество такой терапии сравнивалось с лечением в кон-

трольной группе, которая принимала только ингаляционную терапию (бронхолитик+глюкокортикостероид). Другие три группы принимали дополнительно различные иммуномодуляторы и антиоксиданты. В одной из них назначали Полиоксидонiu\* по 6 мг внутривенно на 100 мл физраствора 2 раза в неделю, курс №10.

Как выяснили алматинские исследователи, наиболее эффективной для лечения БА оказалась следующая схема: бронхолитик + глюкокортикостероид + полиоксидонiu\*. У больных с инфекционно-зависимой БА улучшалось состояние, уменьшалась одышка, снижалась доза применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Порадовало врачей отсутствие заболевания вирусными инфекциями и ОРВИ в этой группе: в декабре, в самый пик гриппозного сезона, только у двух процентов из этой группы отмечалось ОРВИ, но оно было легким, без осложнений, и не вызвало обострения БА.

Результаты этого исследования говорят сами за себя, и выводы напрашиваются сами.

По мнению докладчика, пациентам, имеющим противопоказания к активной иммунизации (к ним относятся сильная реакция или осложнения на предыдущую дозу, первичное иммунодефицитное состояние, злокачественные новообразования, беременность и др.), можно применить иммунную терапию препаратом Полиоксидонiu\*.

У наших педиатров появилась возможность самим убедиться в замечательных свойствах этого препарата и взять его на вооружение в своей клинической практике – Казахстанская фармацевтическая компания «МЕДСЕРВИСПЛЮС» выводит российский препарат Полиоксидонiu\* на наш рынок.

Подготовила  
Нагима ТЛЕНЧИЕВА

# Новый пробиотик Энтерожермина в лечении ОКИ у детей с ротавирусной инфекцией



Лагир Г.М., Кондрашова Л.Н., Мыльников Р.Г., Дулик Л.В.  
Белорусский государственный медицинский университет  
Городская детская инфекционная клиническая больница, г. Минск

**Организм человека и окружающая его среда представляют единую экологическую систему, находящуюся в состоянии биологического равновесия. Изменение этого хрупкого равновесия (вследствие кишечных инфекций, применения антибактериальных препаратов и других причин) может вызвать состояние дисбиоза, последствия которого могут проявляться на клиническом уровне. Для обеспечения физиологической защитной функции кишечной микрофлоры важно незамедлительное вмешательство с целью восстановления баланса экосистемы.**

Одним из практических подходов восстановления регуляторных систем является использование микроорганизмов, известных под названием пробиотики [1, 5].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина (ВОЗ, 2002 г.). Основоположником концепции пробиотиков стал И.И. Мечников, удостоенный за серию работ в этом направлении Нобелевской премии в области медицины еще в далеком 1908 г. С тех пор изучено большое количество микроорганизмов, которые могли бы найти применение в повседневной медицинской практике в составе фармакологических препаратов и продуктов функционального питания. Накопленные наблюдения показывают, что пробиотики, поступающие в кишечник, изменяют не только состав, но и функцию его микрофлоры [1, 3, 8].

Установлено, что многие из бактерий – пробиотиков – осуществляют защиту организма основными путями: образуют барьер, препятствующий прикреплению патогенных микроорганизмов к слизистой кишечника, и путем модуляции защитных сил организма. При инфекционной диарее пробиотики оказывают защитное действие по отношению к патогенной флоре как за счет конкуренции за питательные вещества и адгезию, так и ингибируют ее рост за счет выработки бактериоцинов (антибактериальных субстанций) [5, 9].

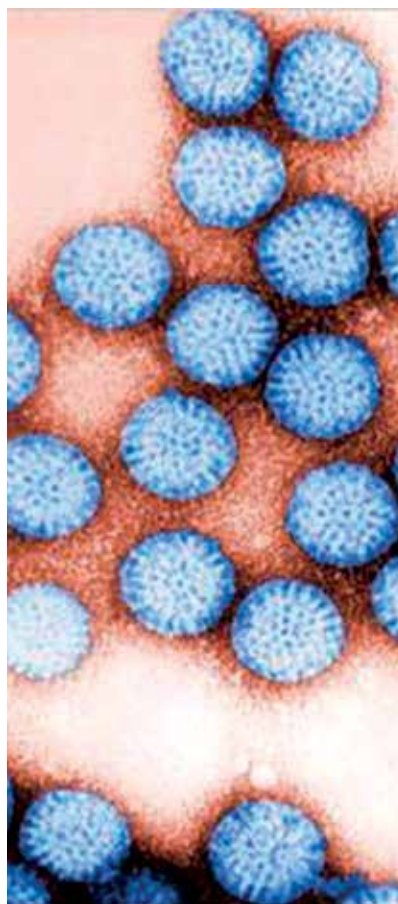
В последние годы на рынке появляются новые пробиотики, ранее неизвестные в РБ. Так, в аптечной сети появился препарат Энтерожермина.

На сегодняшний день наиболее описанными в литературе и применяемыми пробиотиками являются препараты с лактобактериями и бифидобактериями.

До недавнего времени благоприятное воздействие других пробиотиков, особенно представителей вида *Bacillus*, оставалось малоизученным. Из пробиотиков этой группы использовался в лечебной практике Бактисубтил (Флоривин), однако его применение разрешено для детей старше 3-х лет. В России находит широкое применение биоспорин, в состав которого входит *B. subtilis*. Однако в РБ он не зарегистрирован [1, 4].

Недавно в аптечной сети появился новый пробиотический препарат – Энтерожермина (*Enterogermina*), в состав которого входят *Bacillus clausii* – грамположительные, аэробные, спорообразующие палочковидные бактерии, относящиеся к роду *Bacillus*. Доказано, что *Bacillus clausii* обладают антибактериальной активностью, благодаря выделению веществ, активных против грамположительных бак-





терий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*. Благодаря своей высокой устойчивости к химическим и физическим агентам, при пероральном приеме споры *Bacillus clausii* проникают через кислотный барьер желудочного сока в неповрежденном виде и достигают кишечного тракта, где они превращаются в метаболически активные вегетативные формы. Энтерожермина, по данным литературы [7, 8], способствует восстановлению микробной флоры, нормализации дисвитаминоза, поскольку *Bacillus clausii* способны вырабатывать различные витамины, в частности – группы В. Кроме того, доказано, что *Bacillus clausii* способны стимулировать клеточный и гуморальный иммунитет, что ведет к улучшению состояния здоровья в случае возникновения кишечных инфекций [4, 8].

Показаниями к применению Энтерожермины являются:

- ❖ лечение и профилактика дисбиоза;
- ❖ лечение по восстановлению кишечной микрофлоры, измененной в ходе лечения антибиотиками и химиопрепаратами;
- ❖ острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у младенцев и детей раннего возраста [2].

Удобной является форма выпуска Энтерожермины – флаконы по 5 мл, а также то, что разрешается ее применение с трехнедельного возраста по 1 флакону в сутки, а детям старше 1 года – по 1 флакону 2 раза в день. Форма выпуска в виде капсул предназначена для детей старшего возраста и взрослых.

По данным литературы [9], назначение Энтерожермины в остром периоде острых кишечных инфекций, в частности, вирусной этиологии, приводит к более быстрому подавлению вирусов, вызывающих диарею у детей.

### Цель работы

Изучить эффективность пробиотика Энтерожермина у детей с ротавирусной инфекцией.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 больных детей с ротавирусной инфекцией, находившихся на лечении в отделении №5 УЗ ГДИКБ г. Минска с января по май 2010 г. Диагноз обязательно подтверждался выявлением ротавирусного антигена в фекалиях больных методом иммуноферментного анализа. У 92% больных заболевание протекало в среднетяжелой форме. Среди клинических форм преобладала гастроэнтерическая форма (84% больных). По возрасту дети распределялись следующим образом: до 1-го года – 19 детей, от 1 до 3-х лет – 20, от 3-х до 5 лет – 6, от 5 до 10 лет – 4 и 1 ребенок – старше 10 лет. Мальчиков было 27, девочек – 23. Всем наблюдаемым больным после получения положительных результатов исследования кала на



ротавирусы (в основном на 2-3 день пребывания в стационаре) назначалась Энтерожермина, в возрастной дозировке.

Так, в первые два дня пребывания в стационаре Энтерожермину получали 10 больных (20%), с 3-4 дня – 26 больных (52%), с 5-го дня и позже – 14 больных (28%).

Длительность курса лечения Энтерожерминой до 5 суток была у 70% больных, свыше 5 – у 30%.

Для контроля была подобрана группа из 30 больных с ротавирусной инфекцией, которая была сопоставима с основной группой по возрасту, тяжести заболевания, но пробиотики не получала.

### Результаты и рассуждения

Заболевание у детей обеих групп (40% больных) начиналось остро, чаще с одновременного появления лихорадки, рвоты и диареи. У 32% больных основной группы и у 26,7% контрольной – с повышения температуры и жидкого стула, у остальных вначале имела либо рвота, либо диарея, без повышения температуры. Максимальная  $t^{\circ}$  в основной группе достигала  $39^{\circ}\text{C}$  и выше у 36% детей, в контрольной группе у 33,3%.

На фоне приема Энтерожермины длительность дисфункции кишечника у большинства боль-

ных основной группы составила 3 дня (70,3%), до 5 дней – у 27,7%.

В контрольной группе соответственно: 16,6% – 3 дня, до 5 дней – у 46,7%, а у 30% больных дисфункция длилась свыше 5 дней.

У больных на фоне применения Энтерожермины отмечалось уменьшение кратности стула, причем в 2 раза сократилась кратность у 17 больных (38%), более чем в 2 раза – у 19 больных (42%), у 9 больных (20%) – менее чем в 2 раза.

Клиническое выздоровление (нормализация температуры, стула, общего состояния) на фоне применения Энтерожермины у большинства больных (64% (35 детей)) наступало в течение 3-х дней. В контрольной группе в течение 3-х суток выздоровление наблюдалось лишь у 13,3% (5 больных). До 5 дней включительно имели выздоровление на фоне приема Энтерожермины 92% больных, в контрольной группе – 50%.

36 больным основной группы был проведен контроль кала на ротавирусы, из них у 20 пациентов получен отрицательный результат, а у 16 – положительный. Причем не обнаружено какой-либо закономерности исчезновения ротавирусов из кала на фоне применения Энтерожермины.

Таким образом, применение пробиотика Энтерожермина

способствовало быстрому уменьшению кратности стула, длительности диареи и более быстрому клиническому выздоровлению. Не выявлены закономерности элиминации ротавирусов на фоне применения Энтерожермины. Необходимо назначать Энтерожермину с первого дня пребывания больного в стационаре, при наличии клинической картины ротавирусной инфекции, что позволит сократить длительность пребывания больного на койке. По данным литературы и собственному опыту, применение Энтерожермины у детей, особенно в возрасте до 1 года с энтероколитическим стулом, также приводит к уменьшению кратности стула и сокращению длительности дисфункции.

Положительный эффект при использовании Энтерожермины отмечается у детей с дисбиозом кишечника, при наличии в дисбактериограмме большого количества золотистого стафилококка и клостридий, так как доказана антагонистическая активность бактерий *clausii* по отношению к этим микробам.

Все вышеизложенное дает возможность предлагать использование пробиотика Энтерожермина в педиатрической практике как при острых кишечных инфекциях и дисбиозе кишечника, так и для эмпирической терапии на приеме у педиатра.

### Список литературы

1. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. – Уч. пособие. – М., 2006. – 48 с.
2. Назаренко О.Н., и др. Оценка эффективности применения пробиотика энтерожермины // Медицинские новости. – № 2. – 2011. – С. 12-18.
3. Римарчук Г.В., и др. Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). – М., 2008. – 32 с.
4. Харченко О.Ф. Дисбактериоз кишечника у детей. Тактика. Способы коррекции. – Уч. пособие.
5. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. – World Gastroenterology Organization. – 2008. – 24 с.
6. Ченчи Г., Трогга Ф., и др. // Журнал прикладной микробиологии. – 2006. – № 101. – С. 1208-1215.
7. Courvalin P. Antibiotic resistance: the pros and cons of probiotics // Digestive and Liver Disease. – Vol. 38. – Suppl. 2. – December 2006. – S. 261-265.
8. Urdaci Maria C., Bressollier, Ph., Pinchuk, I. Bacillus clausii probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities // Journal of clinical gastroenterology. – 2004;38(6 Suppl):S86-90.
10. Арцезе А., и др. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. – 2008. – № 5.

Впервые опубликовано в журнале «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», 3(21)/ 2012

# Энтерожермина®

Споры «Bacillus Clausii», 2 миллиарда

Суспензия

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ  
НАРУШЕНИЙ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

ПОКАЗАНА С ВОЗРАСТА  
1 МЕСЯЦ



Споры устойчивы  
к химическим  
(желудочный сок)  
и физическим  
факторам

Возможен прием  
во время лечения  
антибиотиками

Вырабатывает  
витамины,  
в частности,  
группы «В»

Перед применением внимательно прочтите Инструкцию по применению

SANOFI 



# Энтерожермина®

Споры «Bacillus Clausii», 2 миллиарда

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям в возрасте от 1 месяца до 2 лет: 1–2 флакона (5–10 мл) в день.

Детям от 2 до 12 лет: 1–2 флакона (5–10 мл) в день.

Детям старше 12 лет и взрослым: 2–3 флакона (10–15 мл) в день.

Флаконы назначают с соблюдением регулярных интервалов (3–4 часа).

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- имеются сообщения об аллергических реакциях, таких, как сыпь и крапивница, полученные в ходе применения препарата

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо из ингредиентов препарата.
- детский возраст до 1 месяца

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Встряхивайте флакон перед применением.

Данный препарат не противопоказан для применения при целиакии.

Во время антибиотической терапии препарат следует принимать в перерывах между отдельными дозами антибиотика.

### *Беременность и лактация*

Приём данного лекарственного препарата не противопоказан во время беременности и в период лактации.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Без рецепта

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО  
ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»  
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б  
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96  
www.sanofi-aventis.kz  
www.sanofi.com

**Для приема внутрь  
Не вводить инъекционно**



ПК-БП-5-№013056 от 05.12.2008г.  
Разрешение №3584 от 28.09.2012 г.

KZ.BAK.12.06.02

# Открытое рандомизированное сравнительное исследование кларитромицина и эритромицина при лечении детей с внебольничной пневмонией

Пинг-Инг Ли, Мэй-ХванВу, Ли-Мин Хван, Джн-Мин Чен, Чин-Юн Ли  
Отдел педиатрии, Госпиталь Национального Тайваньского университета  
и Медицинский Колледж Национального Тайваньского университета, Тайбэй, Тайвань

**Кларитромицин – новый макролидный антибиотик с *in vitro* активностью, подобный эритромицину. Кларитромицин эффективен против широкого диапазона микроорганизмов, включая и грамположительные кокки, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, микоплазму, хламидии, некоторые виды микобактерий, *Legionella* spp. и протозойные организмы [4]. Фармакокинетические исследования показали, что у кларитромицина в сочетании с его активным 14-гидроксиметаболитом более продолжительный период полувыведения и более высокий уровень концентрации в плазме, чем у эритромицина. Таким образом эти его свойства допускают применение препарата два раза в день [5].**

Кларитромицин концентрируется в клетках и тканях, включая миндалину, носовую слизистую оболочку, жидкость среднего уха и легкое. Более высокие концентрации препарата достигаются в тканях легкого, чем в аналогичных образцах плазмы [4, 6]. В сравнительных клинических испытаниях побочные эффекты кларитромицина были схожи с теми случаями, которые связаны с амоксициллином, пенициллином, цефаклором и цефадросилом [4]. По сравнению с эритромицином, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные кларитромицином, проявлялись с меньшей частотой.

Клиническая эффективность была продемонстрирована в рандомизированных исследованиях детей с острым средним отитом, стрептококковым фарингитом, инфекциями кожи и внебольничной пневмонией [4, 8, 9]. Было выявлено, что микоплазменная пневмония и хламидийная пневмония могут быть обнаружены у половины амбулаторных детей с рентгенологи-

чески доказанной пневмонией [8]. Поэтому, макролидные антибиотики нужно считать эмпирическим пероральным антибиотическим средством для внебольничной пневмонии у детей без симптомов интоксикации. Поскольку опыт использования кларитромицина у детей с пневмонией все еще ограничен, данное исследование проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности кларитромицина и эритромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей.

## Методы

### Пациенты

Дети в возрасте младше 15 лет с внебольничной пневмонией, подтвержденной рентгеном грудной клетки или характерных звуков на медицинском осмотре. Дети чувствительные к макролидным антибиотикам были исключены из исследования. От родителей зарегистрированных детей было получено согласие.

### График лечения

Зарегистрированным детям

в произвольном порядке были назначены к применению либо кларитромицин, либо эритромицин. Суспензия кларитромицина (Abbott Laboratories Taiwan Limited, Тайбэй, Тайвань) использовалась в течение 10 дней при дозировке 15 мг/кг/сут два раза в день. Суспензия Erythromycin ethylsuccinate (Abbott Laboratories) использовалась в течение 10 дней при дозировке 30-50 мг/кг/сут 4 раза в день.

### Клинические оценки

Полная история болезни была зафиксирована при регистрации. Чтобы сравнить результаты клинической эффективности двух контрольных групп, отмечалась пиковая температура тела и продолжительность лихорадки до и после лечения. Присутствие лихорадки определялось при ректальной или тимпанальной температуре выше 38,0°C. Запоздалое понижение температуры определялось при непрекращающейся лихорадке, длящейся больше 72 ч после начала терапии. Все побочные эффекты, возможно связанные с исследованием медикаментов, были



проверены и зарегистрированы. Если побочная реакция была непереносима, использовался другой сравнительный агент.

#### Лабораторные оценки

Соответствующие экземпляры были направлены на культурный и серологический тесты. Исследованы вирусная культура мазка горла и антитела против *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Лабораторные испытания включали исследование гемоглобина, количество и разновидность лейкоцита, количество тромбоцитов, билирубин, аспартатаминотрансфераза (AST), аланинаминотрансферазы (ALT), щелочной фосфатазы (ALP), азота мочевины крови, креатинина и анализ мочи до и после лечения. С-реактивный белок был исследован до начала лечения. Анализ спинномозговой жидкости был сделан пациентам с менингоэнцефалитом.

Антитела *M. pneumoniae* были определены реакцией фиксации комплемента. Отношение антитела иммуноглобулина М (IgM) к *M. pneumoniae* было проверено твердофазным иммуносорбентным анализом иммуноглобулина М-захвата (IgM-Mptest; Diatech Diagnostica Ltd., Ness Ziona, Israel). Микроиммунофлуоресцентные пробы были использованы, чтобы определить присутствие IgM, иммуноглобулина (IgA), и антитела G (IgG) иммуноглобулина по отношению к *S. pneumoniae* (Chlamydia IgM SeroFIA™, Chlamydia IgA SeroFIA™ and Chlamydia IgG SeroFIA™; Savyon Diagnostic Ltd., Ashdod, Israel). Антиген *S. pneumoniae* был обнаружен прямым тестом иммунофлуоресценции (*S. pneumoniae* флуоресцинизотиоцианат – реагент для исследования; Dako Diagnostics Ltd., Кембриджшир, Великобритания).

#### Диагностические критерии

Диагноз бактериальных инфекций был подтвержден соответствующими культурами. Диагноз инфекции *M. pneumoniae* был поставлен, когда антитела IgM были положительными, и/или реакция связывания комплемента антител

в парных сыворотках показала, по крайней мере, четырехкратное повышение. Согласно руководству набора для обнаружения *S. pneumoniae*, диагноз инфекции *S. pneumoniae* был основан на обнаружении антигена *S. pneumoniae* с положительным результатом, присутствием антител IgM или IgA относительно *S. pneumoniae* или четырехкратным повышением антитела IgG против *S. pneumoniae*.

#### Статистический анализ

Для анализа эффективности лечения были включены только дети с подтвержденным диагнозом *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae* инфекцией. У всех детей регистрировались данные биохимических анализов и связанные с препаратом побочные эффекты.

Поскольку большинство данных в этом исследовании не распределялось, использовались непараметрические тесты, чтобы сравнить различия между группами. Однако числовые данные были выражены как значение  $\pm$  от стандартного отклонения. Тест Манна-Уитни использовался для исследования различий между двумя группами независимых числовых данных. Для парных числовых данных использовался тест Уилкоксона. Различия в частоте между группами были исследованы с использованием критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса.

## Результаты

#### Зарегистрированные дети

В общей сложности было зарегистрировано 97 детей – 58 мальчиков и 39 девочек в возрасте от 0,5 до 14,5 лет (в среднем 4,9 года). Семьдесят шесть из них были госпитализированы во время лечения и 21 наблюдались как амбулаторные больные. У 17 пациентов болезнь была осложнена менингоэнцефалитом. Этиология была идентифицирована у 55 детей, включая *M. pneumoniae* (26 случаев), *S. pneumoniae* (15 случаев), обе микоплазма и хламидия (6 случаев), *Streptococcus pneumoniae* (1 случай), *Streptococcus группы A* (1 случай), *Streptococcus mitis* (1 случай), респи-

раторный синцитиальный вирус (1 случай), грипп типа А (2 случая) и грипп типа В (2 случая). Этиология оставшихся 42 инфекций неизвестна. Анализ терапевтической эффективности был ограничен 47 детьми с микоплазмой и с хламидийной инфекцией.

При регистрации 48 и 49 детей были рандомизированно назначены кларитромицин и эритромицин, соответственно. У двоих детей наблюдалась боль в брюшной полости после принятия нескольких доз эритромицина. После того как им было заменено лечение на кларитромицин, связанное с приемом медикаментов желудочно-кишечное расстройство не наблюдалось. Следовательно, общее количество детей в группах с назначенным лечением кларитромицином и эритромицином по завершении исследования было 50 и 47, соответственно. Среди 47 детей с микоплазмой или хламидийной инфекцией 25 детей принимали кларитромицин и 22 детей получили терапию эритромицином. Для анализа побочных эффектов, связанных с приемом медикаментов, число детей в группе, принимавших эритромицин, было 49 (включая 2 детей с побочными эффектами). Основные характеристики и идентифицированные этиологии инфекций были схожи между этими двумя группами (табл. 1).

Трое детей прекратили тестирование медикаментов из-за серьезного клинического состояния и результатов культуры стойких бактерий. У одного из них была крупозная пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, у второго была *S. mitis*empyema, и у третьего *Streptococcus* бактериемия группы А. Трое детей с пневмонией с неизвестной этиологией исключены для продолжения лечения, среди них один получал лечение кларитромицином и двое – эритромицином.

#### Клинические проявления

Среди всех зарегистрированных детей наиболее распространенным клиническим проявлением были лихорадка (89%), кашель

(56%), ринорея (45%), рвота (37%), учащённое дыхание (24%), диарея (21%) и соответствующий звук при постукивании (91%) и хрип (38%) при прослушивании грудной клетки. Приступ наблюдался у 5 детей (10%), принимающих кларитромицин, и у 6 детей (13%), принимающих эритромицин.

Наблюдаемая частота большинства клинических проявлений схожа между этими двумя контрольными группами, кроме гепатомегалии, которая проявлялась с более высокой частотой в группе, принимающей эритромицин, чем в группе, принимающей кларитромицин, с пограничным статистическим значением (17% против 4%,  $p=0.076$ ). Когда были проанализированы 47 детей с микоплазмой или хламидийной инфекцией, частота всех проявлений незначительно отличалась между этими двумя контрольными группами.

#### Лабораторные результаты

Часто наблюдались анемия и лейкоцитоз с превалированием нейтрофила. Все лабораторные результаты перед лечением были схожи между двумя контрольными группами, включая результаты гемоглобина, лейкоцита (количество и виды), тромбоцита, билирубина, AST, ALT, ALP, азота мочевины крови, креатинина, анализа мочи, С-реактивного белка и спинномозговой жидкости. Это также относится к тем, у кого была подтвержденная микоплазма или хламидийные инфекции.

Большинство лабораторных испытаний после лечения незначительно отличались между этими двумя контрольными группами. Пять из 27 детей (19%), принимающих эритромицин, имели уровень AST выше 55 U/L после лечения. Этот уровень был значительно выше, чем у детей, принимающих кларитромицин (0/34;  $p=0.032$ ). Перед лечением у троих из 5 детей с повышенным уровнем AST уровень AST был >55 U/L.

Повышенный уровень ALT после лечения часто наблюдался в группе, принимающей эритромицин (5/27, 19%), чем в группе, при-

Таблица 1. Основные характеристики и диагноз 97 детей с внебольничной пневмонией

Показатели	Лечение (количество случаев)	Общее количество случаев	Общее количество случаев
	Кларитро- мицин	Эритро- мицин	
Всего	50	47	97
Пол М:Ж	30:20	28:19	58:39
Стационарный/ амбулаторный больной	37:13	39:14	76:27
<b>Диагноз</b>			
Пневмония	44	36	80
Пневмония с менингоэнцефалитом	6	11	17
<b>Этиология</b>			
Микоплазма	14	12	26
Микоплазма + хламидия	2	4	6
Хламидия	9	6	15
Респираторно- синцитиальный вирус	1	0	1
Грипп А	2	0	2
Грипп В	1	1	2
Streptococcus mitis	1	0	1
Streptococcus группы А	1	0	1
Streptococcus pneumoniae	0	1	1
Неизвестны	19	23	42

нимающей кларитромицин (2/34, 6%), но различие не было статистически существенным. У двоих детей после лечения эритромицином была выявлена конъюгированная гипербилирубинемия. Исключая 10 детей с ненормальным показателем уровня билирубина или ALT в сыворотке перед лечением, после лечения отклонение функции печени наблюдалось только у 1 ребенка с инфекцией *S. pneumoniae* и протеинурией, принимающего эритромицин.

Используя тест Уилкоксона, чтобы сравнить соединенные лабораторные данные до и после лечения, были отмечены нормализованные лабораторные результаты со статистическим значением для

гемоглобина, лейкоцита в количестве, сегментированной пропорции нейтрофила и пропорции лимфоцита в обеих контрольных группах. В группе, принимающей кларитромицин, значительно сократились уровни общего билирубина, прямого билирубина и AST. Профили функции печени, включая ALP, не были значительно затронуты после лечения эритромицином. Количество эозинофилов и количество тромбоцитов после лечения имело тенденцию к увеличению после лечения в обеих группах (таблицы 2 и 3).

Результаты рентгена грудной клетки у 95 детей включают промежуточное проникновение (55%), фрагмент (пятно) (23%), консоли-



Таблица 2. Лабораторные результаты детей, принимающих кларитромицин

Переменные (значение $\pm$ SD)	Кол-во наблюдаемых пациентов	До лечения	После лечения	$p^a$
Гемоглобин (г/дл)	36	11.4 $\pm$ 1.2	12.0 $\pm$ 1.1	0.002
Количество лейкоцитов (/mm <sup>3</sup> )	36	12,703 $\pm$ 6733	7939 $\pm$ 2488	<0.001
<b>Дифференциал лейкоцита</b>				
Нейтрофил группы (%)	33	0.6 $\pm$ 1.5	0.7 $\pm$ 1.8	H3
Сегментированный нейтрофил (%)	33	70.6 $\pm$ 20.4	46.7 $\pm$ 15.3	<0.001
Лимфоциты (%)	33	19.8 $\pm$ 17.7	39.7 $\pm$ 17.1	<0.001
Эозинофилия(/mm <sup>3</sup> )	33	79 $\pm$ 165	237 $\pm$ 275	<0.001
Количество тромбоцитов ( $\times$ 103/mm <sup>3</sup> )	34	301 $\pm$ 146	488 $\pm$ 179	<0.001
Общий билирубин (мг/дл)	31	0.6 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.1	0.004
Прямой билирубин (мг/дл)	22	0.3 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1	0.012
Аминотрансфераза аспартата (U/L)	34	44.6 $\pm$ 66.9	28.2 $\pm$ 7.3	0.007
Аланиновая аминотрансфераза (U/L)	25	31.3 $\pm$ 51.3	18.6 $\pm$ 16.5	H3
Щелочная фосфатаза (U/L)	22	385 $\pm$ 336	370 $\pm$ 156	H3
Азот мочевины крови (мг/дл)	34	10.4 $\pm$ 4.0	12.1 $\pm$ 3.8	H3
Креатинин (мг/дл)	34	0.6 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.1	H3

Примечание: SD = стандартное отклонение; H3 = незначительный ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup> тест Уилкоксона

Таблица 3. Лабораторные результаты у детей, принимающих эритромицин

Переменные (значение $\pm$ SD)	Кол-во наблюдаемых пациентов	До лечения	После лечения	$p^a$
Гемоглобин (г/дл)	29	11.3 $\pm$ 2.1	12.3 $\pm$ 1.5	<0.001
Количество лейкоцитов (/mm <sup>3</sup> )	29	11,849 $\pm$ 5429	8870 $\pm$ 3016	0.013
<b>Дифференциал лейкоцита</b>				
Нейтрофил группы (%)	28	2.6 $\pm$ 11.9	1.0 $\pm$ 3.2	H3
Сегментированный нейтрофил (%)	28	63.8 $\pm$ 20.9	50.8 $\pm$ 12.4	0.007
Лимфоцит (%)	28	25.6 $\pm$ 15.3	38.9 $\pm$ 11.7	0.001
Эозинофилия (/mm <sup>3</sup> )	28	142 $\pm$ 255	220 $\pm$ 184	0.014
Количество тромбоцитов ( $\times$ 103/mm <sup>3</sup> )	28	309 $\pm$ 129	396 $\pm$ 175	0.056
Общий билирубин (мг/дл)	21	1.3 $\pm$ 2.1	1.4 $\pm$ 3.8	H3
Прямой билирубин (мг/дл)	10	1.0 $\pm$ 2.2	1.7 $\pm$ 4.8	H3
Аминотрансфераза аспартата (U/L)	26	59.5 $\pm$ 64.6	46.5 $\pm$ 39.5	H3
Аланиновая аминотрансфераза (U/L)	16	25.1 $\pm$ 16.5	25.4 $\pm$ 22.3	H3
Щелочная фосфатаза (U/L)	12	393 $\pm$ 249	380 $\pm$ 81	H3
Азот мочевины крови (мг/дл)	25	10.4 $\pm$ 5.1	12.3 $\pm$ 3.7	H3
Креатинин (мг/дл)	25	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.2	H3

Примечание: SD = стандартное отклонение; H3 = незначительный ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup> тест Уилкоксона

дацию (21%), и плевральное излияние (7%). Образцы результатов рентгена груди были схожи между двумя контрольными группами, как при оценке анализа всех зарегистрированных детей, так и при анализе тех, у кого была подтверждена микоплазма или хламидийные инфекции.

### Способы лечения

Среди 47 детей с микоплазменной или хламидийной инфекцией, эти две контрольные группы сравнивались по продолжительности лихорадки перед лечением. Пиковая температура тела была в среднем немного выше в группе, принимающей кларитромицин, чем в группе, принимающей эритромицин ( $p=0.037$ ). Продолжительность лихорадки после лечения несущественно различалась между этими двумя группами (табл. 4).

У детей с продолжительной лихорадкой после лечения, с задержкой снижения температуры, была выявлена лихорадка, длящаяся более 72 ч после лечения. Эти симптомы наблюдались у 4 из 22 наблюдаемых детей, принимающих кларитромицин (18%), и у 3 из 15 детей, принимающих эритромицин (20%) [ $p<0.05$ ; табл. 4]. Трое из них были заражены *M. pneumoniae*, четверо были заражены *S. pneumoniae*. Все 7 детей с задержкой снижения температуры

после лечения имели или серьезные легочные изменения (уплотнение и/или плеврит у 4 детей), или некоторые нелегочные проявления (энцефалит у 2 детей и гепатит у 1 ребенка).

### Побочные эффекты

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, включая рвоту, боль в животе и диарею, наблюдали у 3 из 50 (6%) детей, принимающих кларитромицин, и у 11 из 49 (22%) детей, получающих эритромицин. Уровень желудочно-кишечных побочных реакций был значительно выше у тех, кто получал эритромицин ( $p=0.032$ ). Два ребенка, принимающих эритромицин, не могли терпеть сопутствующую боль в животе. Им было заменено лечение на кларитромицин и побочная реакция более не проявлялась.

### Обсуждение

Макролид эритромицин, как полагают, является препаратом, предпочтительным для лечения пневмонии микоплазмы и хламидийной пневмонии, из-за ее активности *in vitro* и высокой внутриклеточной концентрации [10]. Исследование, оценивающее внебольничную пневмонию у 260 детей в Соединенных Штатах, показало, что на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* приходится 27% и 28% этих инфекций, соответственно [8]. Данное

исследование показало похожие результаты: 49 из 107 детей (46%) с внебольничной пневмонией имели *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae* инфекцию. Лабораторный диагноз микоплазмы или хламидийной инфекции зависит от серологических тестов, которые требуют длительного времени. Однако непрактично отказываться от лечения антибиотиками до подтверждения бактериологического диагноза. Так как половина детей с внебольничной пневмонией заражены микоплазмой или хламидией, макролидные антибиотики должны считаться эмпирическим антибиотическим средством для этих инфекций. Для стандартной терапии эритромицином нужно 10-14 дней с дозировкой 4 раза ежедневно. Такой режим удобен, особенно для детей.

Из-за ограничения в проведении лабораторной диагностики, не удалось определить клиническую эффективность лечения антибиотиками микоплазмы и хламидийной пневмонии. Ранее сделанные исследования показывают, что клиническая эффективность лечения таких инфекций антибиотиками может отражаться на сокращении продолжительности лихорадки [11, 12]. В данном исследовании, у всех детей, кроме семи с микоплазмой или хламидийной инфекцией, прекратилась лихорадка в течение трех дней после начала антибактериаль-

Таблица 4. Лихорадка у 47 детей с микоплазмой или хламидийной инфекцией

	Лечение				$p^a$
	Кларитромицин	Кол-во наблюдаемых пациентов	Эритромицин	Кол-во наблюдаемых пациентов	
Пик температуры тела (значение $\pm$ SD; диапазон)	39.6 $\pm$ 1.0 (37.0-2.0)	23	39.1 $\pm$ 0.9 (37.0- 40.7)	17	0.037
Продолжительность лихорадки до лечения (дни; значение $\pm$ SD) диапазон	4.8 $\pm$ 3.6 (0.5-14.0)	24	5.8 $\pm$ 4.4 (0.5-14.0)	18	НЗ
Продолжительность лихорадки после лечения (дни; значение $\pm$ SD) диапазон	2.5 $\pm$ 2.6 (0.5- 12.0)	22	2.4 $\pm$ 2.4 (0.5-10.0)	15	НЗ
Лихорадка >3 дня после лечения (кол-во)(%)	4 (18)	22	3 (20)	15	НЗ

Примечание: SD = стандартное отклонение; НЗ = незначительный ( $p > 0.05$ ); <sup>a</sup> Манна-Уитни тест или тест критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса



ной терапии, и уровень снижения температуры несущественно отличался между этими двумя контрольными группами.

Ранее было показано, что устойчивость к макролиду у *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* чрезвычайно редка [1, 2, 13, 14] и такая устойчивость не влияет на клинический курс болезни [15, 16]. С другой стороны, следует отметить, что все семь детей с задержкой снижения температуры в данном исследовании имели также серьезное легочное изменение или некоторые внелегочные проявления. Отмечено, что пациенты с пневмонией микоплазмы получали длительный курс при наличии плеврита [17]. Как было показано, высокие уровни сыворотки интерлейкина-6 и С-реактивного белка коррелировали с более длительной продолжительностью лихорадки у пациентов с внебольничной пневмонией [18]. Следовательно, отсутствие незамедлительного клинического вмешательства может в результате привести к некоторым факторам, связанным с болезнью вместо настоящей антибиотической устойчивости. Можно сделать заключение, что применение кларитромицина два раза в день также эффективно, как применение эритромицина при лечении пневмонии микоплазмы и хламидийной пневмонии.

Как подтверждено в данном исследовании, кларитромицин не только прост в использовании, но также вызывает меньше побочных реакций. Желудочно-кишечное расстройство – известный побочный эффект эритромицина, с уровнем между 10% и 20% [19]. Данное исследование показало схожий уровень в 22%. Для сравнения, такой побочный эффект произошел только у 6% детей, принимающих кларитромицин, который был также схож с данными предыдущих докладов [7, 20, 21]. Кроме того, двое детей, у которых эритромицин вызвал желудочно-кишечное расстройство, после замены на кларитромицин, больше не страдали подобным расстройством.

Ранние исследования продемонстрировали, что эритромицин повышает моторику пищеварительного тракта, а также хорошо связывает и стимулирует рецептор желудочно-кишечного пептида мотилин [22]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные эритромицином, слишком серьезны, чтобы допускать их. Это может не вызывать терапевтических трудностей взрослым пациентам, потому что доступны альтернативные агенты, такие как тетрациклины и некоторые фторхинолоны, которые также активны против микоплазмы и хламидии. Однако, и тетрациклины и фторхинолоны не рекомендуется назначать детям из-за их способности повреждать развивающиеся кости, хрящи и зубы. Ранее, когда был доступен только эритромицин, не было никакого альтернативного препарата для детей с атипичной пневмонией. Однако в настоящее время кларитромицин с низким уровнем побочных эффектов является решением этой проблемы.

Известно, что макролидные антибиотики, особенно эритромицин, связаны с печеночной токсичностью [23-25]. Однако предполагаемый риск холестатической желтухи, связанный с эритромицином, отмечается приблизительно в 3.6 случаях на 100000 пользователей [26]. В настоящем исследовании, возможно связанная с медикаментами дисфункция печени наблюдалась только у одного ребенка, которого лечили эритромицином. Интерпретация таких данных осложнена тем фактом, что возбудитель инфекции по существу также может вызвать гепатит, включая *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и др. [27-29]. Фактически исследования объединенных данных предполагают, что в общем профили функции печени после лечения улучшались. Поэтому ни один из проверенных медикаментов в этом исследовании не подтвердил свою гепатотоксичность.

Анализ объединенных данных до и после лечения показал, что количество эозинофилов существен-

но увеличилось в обеих группах. Это открытие может иметь незначительное клиническое значение, потому что большинство детей имели нормальное количество эозинофилов после лечения. Уровень тромбоцитов увеличился с 19-24% до лечения, 50-62% после лечения. Увеличение количества тромбоцитов после лечения было также продемонстрировано анализом объединенных данных до и после лечения. Известно, что тяжелый воспалительный процесс может привести к тромбоцитозу, который может быть связан с эффектом интерлейкин-6 [30, 31]. Также было показано, что микоплазма пневмонии связана с высоким показателем тромбоцитов [32]. Следовательно, тромбоцитоз был, вероятно, вызван самой инфекцией, а не медикаментами.

Азитромицин – еще один производный макролид, ставший доступным в последние годы. Согласно литературе, кларитромицин и азитромицин имеют схожий терапевтический эффект и схожий уровень побочных эффектов в лечении инфекций дыхательных путей. Однако кларитромицин более эффективен против нетуберкулезных микобактерий-инфекций и *Helicobacter pylori*-инфекций [33, 34]. При таких инфекциях, терапевтическая роль кларитромицина не может заменить азитромицин или другой макролидный антибиотик.

Таким образом, применение кларитромицина с дозировкой два раза в день показало его эффективность, эквивалентную эритромицину, при лечении микоплазмы и хламидийной пневмонии у детей. Однако кларитромицин вызывал меньшее количество побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, чем альтернативный агент. Лучшая переносимость и более удобный режим дозировки кларитромицина указывает на то, что он более приемлем в этих клинических условиях.

Список литературы  
находится в редакции





# оригинальный **КЛАЦИД®** СР

кларитромицин



- ✦ Инфекции верхнего отдела дыхательных путей
- ✦ Инфекции нижнего отдела дыхательных путей
- ✦ Инфекции кожи и мягких тканей

**Торговое название:** Кларид®СР

**МНН:** Кларитромицин

**Лекарственные формы:** таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия по 500 мг №7

**Показания к применению:**

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингит, синусит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, эризипелоид и др.)

**Способ применения и дозы для взрослых:**

1 раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг в день (2 таб. по 500 мг). Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6 – 14 дней терапии.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

**Побочные действия:**

часто: головная боль, изменение вкуса; диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, рвота; повышение активности печеночных ферментов. Редко: пируэтная желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия

**Противопоказания:**

повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата; одновременное применение с каким-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин, ловастатин, симvastатин; пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (так как эта форма препарата не позволяет снизить дозу ниже 500 мг в день); детский возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия:** Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия: цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол, что может привести к нарушению сердечного ритма.

**Особые указания:** Для пациентов со средней тяжестью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин) дозу снижают на 50 %

до максимальной дозы кларитромицина 1 таблетка пролонгированного действия в день.

Пероральные гипогликемические препараты/инсулин: одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических препаратов и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты: существует риск серьезных кровотечений и существенного повышения протромбинового времени при одновременном применении кларитромицина и варфарина. Следует тщательно контролировать протромбиновое время при комбинированном применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение кларитромицина, ловастатина и симvastатина противопоказано. Как и другие макролиды, кларитромицин повышает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Беременность и период лактации: безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Не следует применять препарат в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в первый триместр беременности.

Кларитромицин выделяется с грудным молоком.

**Применение в педиатрии:** детям младше 12 лет следует применять препарат в форме суспензии.

**Производитель:** Аесика Квинборо Лтд, Великобритания

**Отпуск из аптек:** по рецепту

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ**

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

тел./факс: +7 (727) 244-75-44 (вн.142)

РК-ЛС-5-№013156 от 02.12.2008

Разрешение №3384 от 17.05.2012г.



# Пятилетний опыт лечения мукополисахаридоза I типа в Санкт-Петербурге



**Бучинская Н.В.**, Костик М.М., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., Часнык В.Г.  
Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет,  
г. Санкт-Петербург

**Мукополисахаридоз I типа (МПС I) – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое дефицитом  $\alpha$ -L-идуронидазы. Ген альфа-L-идуронидазы (IDUA) локализован на четвертой хромосоме человека в позиции 4p16.3 Gene: [04p163/IDUA] [14].**

В настоящее время в гене альфа-L-идуронидазы человека выявлено более 100 мутаций. Для мукополисахаридозов характерно вовлечение всех органов и систем, включая центральную нервную систему, внутренние органы, опорно-двигательную и сердечно-сосудистую системы, что зачастую приводит к задержке психомоторного развития. Исторически, МПС I был разделен на 3 клинических подтипа: Гурлер или МПС I-H (тяжелый), Шейе или МПС I-S (легкий/мягкий) и Гурлер-Шейе или МПС I-H/S (промежуточный). Эта классификация основана на клинических проявлениях, включающих: возраст начала заболевания, степень и спектр пораженных органов (включая поражение ЦНС). В настоящее время нет определенных клинических или биохимических критериев, которые могли бы четко разделить эти подтипы. Выявленные 3 подтипа МПС I представляют широкий спектр клинических фенотипов, обусловленных высокой степенью генотипической гетерогенности и связаны с различной остаточной

активностью фермента [9, 13]. Существует ряд мутаций, определяющих наиболее тяжелую форму МПС I типа (синдром Гурлер), при условии их гомозиготного состояния. Это мутации: Q70X/Q70X, W47X/W47X.

## Лечение

Используется ферментозаместительная терапия (ФЗТ), трансплантация костного мозга (ТКМ), подавление синтеза субстрата, а также симптоматическое лечение.

## Ферментозаместительная терапия (ФЗТ)

С 30 апреля 2003 г. для терапии стал доступен препарат ларонидаза, рекомендованный для лечения всех проявлений мукополисахаридоза I типа, кроме неврологических, в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер. С 19 мая 2008 г. зарегистрирован и в России.

ФЗТ показана для длительного лечения пациентов с подтвержденным МПС I. Препарат вводится внутривенно один раз в неделю в дозе 100 ед./кг или 0,58 мг/кг.

Начальная скорость введения – 2 ед./кг/час, которая постепенно увеличивается каждые 15 минут до максимума 43 ед./кг/час. Такая скорость и поддерживается до конца инфузии. Общая продолжительность инфузии составляет не менее 3 часов.

## Эффекты:

- ❖ Улучшение респираторной функции;
- ❖ Улучшение функциональных возможностей и ежедневной активности;
- ❖ Снижение экскреции гликозаминогликанов (ГАГ);
- ❖ Уменьшение размеров печени;
- ❖ Улучшение качества жизни;
- ❖ Не влияет на неврологическую симптоматику;
- ❖ Ортопедические нарушения также фиксированы;
- ❖ Почти у всех пациентов, получающих ларонидазу, появляются антитела к 3 месяцу лечения;
- ❖ Не обнаружилось четкой корреляции между появлением антител и нежелательных реакций [4].

Контроль уровня антител на сегодняшний день в России

также не проводится. В Европе начато применение иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, циклоспорин А) для снижения выработки антител в ходе многоцентрового исследования.

По данным длительного наблюдения за пациентами, находящимися на лечении ларонидазой, в течение первых трех лет терапии наблюдалось постепенное улучшение подвижности суставов, что является важной характеристикой качества повседневной жизни [11].

### Трансплантация костного мозга (ТКМ)

Первая трансплантация костного мозга при синдроме Гурлера была проведена более 25 лет назад [8] и является единственным доступным методом лечения, который может предотвратить прогрессирующее поражение центральной нервной системы. Хотя ТКМ была признана эффективным методом лечения по некоторым параметрам, не всегда достигается успешный исход у пациентов с синдромом Гурлера и до настоящего времени существует множество факторов, ограничивающих применение данного метода лечения. Несмотря на существующую в настоящее время ферментозаместительную терапию, разработанную для МПС I типа, при синдроме Гурлера она недостаточно эффективна в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер.

#### ТКМ при синдроме Гурлера

Frantoni et al. [6] был первым, кто предположил возможность перекрестной коррекции метаболизма в культуре фибробластов, полученных при биопсии у пациентов с синдромом Гурлера и синдромом Хантера. Подобные результаты были получены *in vivo* Di Ferrante et al. [3]: введение пациентам с синдромом Гурлера (Хантера) плазмы крови от здорового человека вызвало

деградацию гликозаминогликанов. Данные наблюдения о первом опыте применения ТКМ при синдроме Гурлера были обобщены Hobbs et al. в 1981 г. [8].

#### Патофизиология ТКМ

Донорские стволовые клетки крови становятся эндогенным источником дефицитного фермента. Различные периферические ткани (включая печень, селезенку, легкие и сердце) предположительно получают фермент как от макрофагов ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), так и от лейкоцитов периферической крови. Так как свободный фермент не способен преодолевать гемато-энцефалический барьер, в ЦНС фермент может поступить только благодаря макрофагам. В ЦНС макрофаги дифференцируются в микроглию, которая начинает секретировать фермент для окружающих нейронов [9].

#### Течение заболевания после ТКМ

С момента проведения первой ТКМ (более 25 лет назад) [8] около 500 ТКМ при синдроме Гурлера было проведено во всем мире. При этом около 40% ТКМ было проведено при лизосомных болезнях накопления [5]. После трансплантации было выявлено значительное улучшение в клинической картине, но исход варьировал в различных органах и тканях (наблюдение после трансплантации более 3-х лет).

В течение 3-х месяцев после успешной ТКМ активность фермента, которая отсутствовала или была значительно снижена у детей с синдромом Гурлера, не получавших лечения, повышалась до уровня донорской (гетерозиготный носитель или непораженная гомозигота).

В то же время, ранее повышенный уровень экскреции гликозаминогликанов снижается до уровня верхней границы нормы для данного возраста, с небольшим количеством дерматан сульфата и большей фракцией

гепаран сульфата – по данным электрофореза. Полученные биохимические сдвиги (активность фермента и уровень экскреции гликозаминогликанов) остаются стабильными в течение длительного времени, что обеспечивает донорским химеризмом [2, 7, 12, 15, 16, 17].

**Подавление синтеза субстрата** – использование препарата генштейн. Это препарат, содержащий растительные эстрогены, одним из эффектов которого является подавление синтеза гликозаминогликанов. Вопрос использования генштейна до настоящего времени остается спорным, т.к. препарат эффективно работает не у всех пациентов. Кроме того, для лечения используются достаточно большие дозы, что увеличивает риск побочных реакций. Препарат не рекомендован для употребления у лиц мужского пола, т.к. неблагоприятно влияет на репродуктивную систему.

### Симптоматическая терапия

Ортопедическая и хирургическая коррекции, терапия прогрессирующей сердечной недостаточности, профилактика и лечение интеркуррентных инфекций. Из хирургических вмешательств наиболее частой является миринготомия. Также часто выполняются грыжесечение, аденоид/тонзиллоэктомия и вмешательства, связанные с коррекцией карпального туннельного синдрома [1].

В таблице представлены пациенты с МПС I типа, наблюдаемые в Санкт-Петербурге на базе Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета и Института Детской Гематологии и Трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Всего наблюдалось и получало лечение 10 детей. Данные суммированы с 2007 по 2013 гг.



# НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Паци- ент	Пол	Диагноз	Дата установки диагноза (возраст ребенка)	Дата на- чала ФЗТ (возраст ребенка)	Коли- чество прове- денных инфузий	Побочные реакции ФЗТ	Эффекты ФЗТ	Дата прове- дения ТКМ (возраст ребенка)	Эффект ТКМ	Исходы
1. Ч.И.	м	МПС I H	11.2002 (1 г 3 мес)	05.2007 (5 л 9 мес)	162	Лихорадка 37,5°C, голов- ная боль	ФЗТ: Увеличение двигательной актив- ности, произносит больше слов, уменьше- ние размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	-	-	Посмертный диагноз: острая легочно-сердечная недоста- точность в возрасте 10 лет 8мес.
2. С.А.	ж	МПС I H	02.2003 (1 г 3 мес)	12.2007 (6 л 1 мес)	181	Крапивница на 6 и 7 инфу- зии	исчезновение ночных апноэ, спонтанных рвот, сокращение размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	-	-	Из монохориальной двойни (1). Посмертный диагноз: острая легочно-сердечная недоста- точность в возрасте 11 лет. Постепенное снижение сату- рации кислорода, длительное использование кислородного концентратора с декомпенса- цией на фоне ОРВИ.
3. С.Л.	ж	МПС I H	02.2003 (1 г 3 мес)	12.2007 (6 л 1 мес)	55	Крапивница на 7 и 8 инфу- зии	исчезновение ночных апноэ, спонтанных рвот, улучшение движений в суставах, сокращение размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	-	-	Из монохориальной двойни (2). Посмертный диагноз: Острая легочно-сердечная недоста- точность в возрасте 7,5 лет. Развитие внезапное с комой в течение недели до летального исхода.
4.П.Е.	м	МПС I H	09. 2007, 1 г 7 мес	-	-	-	-	ТКМ в 2 года 7 мес, от НЛА- Идентично- го донора от 22.10.08г.	После ТКМ мама отмечала улучше- ние. Но, постепен- но потеря эффек- тивности терапии. ФЗТ не получает.	В настоящий момент: интел- лект резко снижен. Сенсо-моторная алалия. Формируются контрактуры су- ставов: пальцев рук, локтевых, коленных, голеностопных. Ходит самостоятельно. Уме- ренная гепатомегалия, гипер- трофическая кардиомиопатия.
5.Т.М.	ж	МПС I H/S	11.2009, 1 г 3 мес	11.2009 (1 г 3 мес)	22	-	Улучшение ПМР	12.2010г (1г8мес) аллогенная неродствен- ная транс- плантация	-	Посмертный диагноз: РТПХ после ТКМ. Развитие сепсиса с острой сердечно-сосудистой недостаточностью на 68 день после ТКМ.

6.П.Д.	м	МПС I Н	07.2009, 11 мес	08.2009 (1 г)	28	5,6,7 инфузий зарегистриро- вана рвота; однократно зарегистриро- вана лихора- дка до 37,5° С на фоне дентации	стабилен по кардио- миопатии, сокраще- ние размеров печени, нормализация разме- ров селезенки, исчезли ночные апноэ, дыхание стало менее шумным, снижение экскреции ГАГ мочи	04.2010г (1г8мес) аллогенная неродствен- ная транс- плантация	Успешная ТКМ, не получает ФЭГ. Уровень собствен- ной активности фермента альфа-L- идуронидазы 118нМ/ мг/18ч (норма 60,1 – 175,5). ПМР с поло- жительной динами- кой, но сохраняется небольшое отстава- ние в развитии.	Успешно перенес 2 опера- тивных вмешательства по коррекции кифоза грудно-пояс- ничного отдела позвоночника с постановкой металлокон- струкции.
7.И.А.	м	МПС I Н	10.2008, 3 г 8 мес (первые 3 инфузии), продол- жение терапии с 04.2011г (6 л 2 мес)	С 01.2010 (4 г 11 мес), нерегу- лярно, с 04.2011г (6 л 2 мес) регулярно	65	Тошнота, рвота, цианоз, крапивница, повышение АД сист до 140 мм рт.ст на начальные инфузии	увеличение двигатель- ной активности, нор- мализация размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ мочи.	-	-	Вторичная миокардиопатия (гипертрофия миокарда обоих желудочков), НК II В-III. Вы- сокая легочная гипертензия. Получает терапию: капотен, верошпирон, гипотиазид, басентан с положительным эффектом. Внезапная сердечная смерть дома во сне 04.2013г (8лет 2 мес)
8.Л.М.	ж	МПС I Н/С	04.2011 7 мес	04.2011 7 мес	134	-	увеличение двигатель- ной активности, по- явление фразовой речи к 3годам, нормализа- ция размеров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой. Но, контрактуры мел- ких суставов кисти.	-	-	Ранняя постановка диагно- за обусловлена повторным случаем МПС в данной семье. Планируется проведение ТКМ, идет поиск донора.
9. У.А.	ж	МПС I Н	08.2012 (1 г 4 мес)	08.2012 (1 г 4 мес)	59	-	увеличение двигатель- ной активности, про- износит больше слов, нормализация разме- ров печени и селезенки, снижение экскреции ГАГ с мочой	09.2013 (2 г 5 мес) аллогенная неродствен- ная транс- плантация	-	В настоящий момент ранний посттрансплантационный период, получает иммуносу- прессивную терапию
10. К.Я.	м	МПС I Н	03.2009 (1 г 5 мес)	07.2010 (2 г 9 мес)	34	-	исчезновение ночных апноэ, улучшение движений в суставах, сокращение размеров печени и селезенки	02.2011 (3,5 г) аллогенная неродствен- ная транс- плантация	Успешная ТКМ, не получает ФЭГ. Собственная ак- тивность фермента на нижней границе нормы. Постепен- ная положительная динамика по основ- ному заболеванию.	



### Заключение

Уровень экскреции ГАГ уменьшился на 71% у мальчика №1, на 56%, 33% у девочек №2 и №3, и на 44% у девочки №8.

Уменьшение уровня экскреции ГАГ ассоциировалось с клинически определяемым улучшением состояния детей.

Зарегистрировано существенное уменьшение/нормализация размеров печени и селезенки (по данным УЗИ и объективных осмотров).

У всех детей отсутствовало прогрессирование гидроцефалии и гипертрофии левого желудочка сердца.

У всех детей зарегистрировано улучшение эмоционального ста-

туса и двигательной активности, улучшение сна и исчезновение ночных апноэ. У нескольких детей увеличился словарный запас.

В целом, несмотря на то, что наш опыт подтверждает динамику снижения экскреции уровня ГАГ, зарегистрированную в клиническом исследовании ALID-014-02, а продолжительность лечения была даже больше, эффект назначения ларонидазы у части детей был не очень выраженным, что по-видимому связано с поздним началом ФЗТ.

Летальные исходы у детей с поздним началом терапии произошли в результате декомпенсации по сердечно-сосудистой и/или дыхательной системам в сроки,

соответствующие средней продолжительности жизни пациентов с синдромом Гурлера.

В последние 2 года существенно снизился возраст постановки диагноза при синдроме Гурлера, соответственно ФЗТ и поиск донора для проведения ТКМ начинаются до достижения ребенком возраста 24 месяцев, что существенно улучшает дальнейший прогноз. То есть в Санкт-Петербурге нет случаев поздней диагностики тяжелых форм МПС, а раннее начало терапии позволяет подготовить ребенка для более успешного проведения ТКМ. По данным показателей уровень помощи детям соответствует европейским стандартам [5].

### Список литературы

1. Arn P, Wraith J E., Underhill L., Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I registry. The Journal of Pediatrics. June 2009, volume 154, number 6.
2. Church H, Tylee K, Cooper A, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. Bone Marrow Transplant. 2007;39: 207-210.,
3. Di Ferrante N, Nichols BL, Donnelly PV, et al. Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and Hunter's syndromes by plasma infusion. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1971;68:303-307.
4. Dickson P, Peinovich M., McEntee M., Lester T., Le S, Krieger A., Manuel H., Jabagat C., Passage M., Kakkis E.D. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. J Clin Invest. 2008 Aug;118(8):2868-76.
5. EBMT registry. IBMTR registry. <http://www.cibmtr.org>. 2007. Ref Type: Electronic Citation.
6. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1969;64:360-366.
7. Guffon N, Souillet G, Maire I, et al. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. J Pediatr. 1998;133:119-125.,
8. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet. 1981;2:709-712
9. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, et al. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. Cell Transplant. 1995;4:385-392.
10. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidosis. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-3452.,
11. Pastores G., Muenzer J., Beck M., Clarke L., Wraith E. Long-term improvements in joint range of motion in mucopolysaccharidosis I (MPS I) patients treated with Aldurazyme® (Laronidase) in A phase 3 extension study. Presented at the Third Symposium on Lysosomal Storage Diseases; April 6-8, 2006; Berlin Germany.
12. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLAhaploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. Blood. 1998;91:2601-2608.,
13. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. Am J Med Genet. 1985;20: 471-481
14. Scott H.S., Bunge S., Gal A., Clarke L.A., Morris C.P., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. Hum Mutat 1995; 6:288-302.
15. Souillet G, Guffon N, Maire I, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. Bone Marrow Transplant. 2003;31:1105-1117.,
16. Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. Arch Dis Child. 1997;76:92-99.,
17. Whitley CB, Belani KG, Chang PN, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. Am J Med Genet. 1993;46:209-218.

# Триметабол®

(Метопин, Карнитин, Лизин, Витамины группы В)

## КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ АППЕТИТА И ГАРМОНИЧНОГО РОСТА ОРГАНИЗМА

### Тройной механизм действия:

- ✓ **На гипоталамус:**  
Метопин стимулирует центр контроля аппетита
- ✓ **На пищеварительную систему:**  
Карнитин и Лизин стимулируют выделение пищеварительных секретов, улучшают кишечную абсорбцию питательных веществ
- ✓ **На обмен веществ:**  
Комплекс витаминов группы В (В1, В6, В12) необходим для метаболизма жиров, белков и углеводов



Grupo  Uriach

### Дозировка:

Детям до 3-х лет: 2,5 мл 3 раза в день

Детям от 3-х до 6 лет: 5 мл 3 раза в день

Детям старше 6 лет и взрослым: 5-10 мл  
3 раза в день



# Триметабол®

## стимулятор РОСТА и АППЕТИТА

- ✓ **Специфическое действие** против анорексии
- ✓ **Избирательное действие** на центр контроля аппетита
- ✓ **Негормональное анаболическое действие**

### Инструкция по применению препарата:

#### Состав:

5 мл приготовленного раствора содержит активные вещества:

Метопина (5-(1-метилпиперидилиден-4)-5Р-добензо [a,d]  
Ципрогептадина (Ацефилинат) 1,75 мг, L-лизина гидрохлорида 250 мг,  
DL-карнитина гидрохлорида 375 мг, Витамина В1 (тиамина гидрохлорид) 30 мг, Витамина В6 (пиридоксина гидрохлорид) 30 мг  
Витамина В12 (цианкобаламин) 1000 мкг

Вспомогательные вещества: натрия сахарина, метилпарагидроксibenзоат, повидон К-30, земляничная эссенция, мальтитол, очищенная вода, маннитол.

#### Фармакологические свойства:

Триметабол-комбинированный препарат, предназначенный для стимуляции аппетита и гармоничного роста организма, улучшает процессы переваривания, всасывания и усвоения пищи. Метопин: (5-(1-метилпиперидилиден-4)-5Р добензо [a,d] Ципрогептадина ацефиллинат)-основной компонент ТРИМЕТАБОЛА, оригинальное вещество, которое стимулирует аппетит на уровне гипоталамуса. Ципрогептадина ацефиллинат обладает свойствами антагониста серотонина. КАРТИНИН в составе препарата оказывает анаболическое, антигипоксическое, стимулирующее жировой обмен, регенерирующее действие. Он стимулирует желудочно-кишечную и панкреатическую секрецию, способствует пищеварению и всасыванию. Препарат содержит комплекс витаминов (В1 В6 В12) которые, выполняя роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов, способствуют их усвоению на клеточном уровне.

L-ЛИЗИН-незаменимая аминокислота, дополняет формулу препарата, является основой биосинтеза белков, оказывает негормональное анаболическое действие. Совместное воздействие компонентов ТРИМЕТАБОЛА способствует сбалансированному обмену в организме.

#### Показания к применению:

-стимулирование аппетита при гипотрофии, анорексии, астении, хронической усталости, адинамии, в период

восстановления после перенесенных заболеваний.

- в качестве негормонального анаболического средства.

**Способ применения и дозы:** Перед употреблением необходимо приготовить раствор. Приготовление раствора. Высыпать содержимое пакетика во флакон с раствором. Закрыть флакон и взболтать. Приготовленный раствор сохраняет свою активность в течение месяца. Нет необходимости хранить раствор в холодильнике. Детям до 3-х лет: 2,5 мл 3 раза в день. Детям от 3-х до 6 лет: 5 мл 3 раза в день. Детям старше 6 лет и взрослым: 5-10 мл 3 раза в день.

Триметабол® нужно принимать за 0,5-1 час до еды.

Курс лечения от 20 дней до 2-х месяцев.

#### Побочные действия:

- сонливость
- аллергические реакции

#### Противопоказания:

- аллергическая реакция на компоненты препарата
- острая почечная и печеночная недостаточность
- детский возраст до 2 лет
- беременность и период лактации.

#### Передозировка:

При передозировке отмечается усиление побочных эффектов. При снижении дозы препарата через 3-4 дня эти явления проходят. В случае случайной интоксикации из-за принятия очень большой дозы, следует применить общие стандартные действия для быстрого устранения препарата (желудочное промывание и форсированный диурез).

#### Форма выпуска и упаковка:

Раствор 150 мл во флаконе, накрытый стаканчиком-дозатором, и пакетик, содержащий 3 г порошка, в картонной коробке.



# Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей



Спичак Т.В.<sup>1</sup>, Ким С.С.<sup>2</sup>, Катосова Л.К.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН

<sup>2</sup> Детская городская поликлиника №138 ЮЗАО, г. Москва

**В статье представлены данные о современной этиологической структуре внебольничных пневмоний (ВБП) у детей и результаты лечения в амбулаторно-поликлинических условиях 32 случаев ВБП с ретроспективно установленной этиологией амоксициллином (Флемоксин Солютаб®), амоксициллином/клавуланатом (Флемоклав Солютаб®) и джозамицином (Вильпрафен® Солютаб).**

Несмотря на большие успехи в изучении острых респираторных заболеваний у детей, к сожалению, приходится констатировать сохраняющийся высокий уровень заболеваемости пневмонией в детском возрасте, ошибки ее диагностики и лечения.

Распространенность пневмонии существенно отличается в странах с разным уровнем экономического развития, зависит от региона проживания и, что немаловажно, от используемых критериев диагностики.

В странах, где «золотым стандартом» диагностики пневмонии служат инфильтративные изменения на рентгенограмме, частота пневмоний ниже по сравнению с регионами, в которых диагностика осуществляется по физикальным признакам.

В Европе и Северной Америке частота внебольничных пневмоний (ВБП) составляет 34-40 случаев на 1000 детского населения [1]. В нашей стране, по данным на 2008 г., она колеблется от 6,3% в Южном ФО до 11,9% в Дальнево-

сточном ФО у детей до 14 лет [2].

В экономически развитых странах летальность от ВБП не превышает 12% [3]. В Российской Федерации, несмотря на наметившиеся благоприятные тенденции по снижению смертности от пневмонии детей первого года жизни (до 3,5 на 10 000 родившихся), она остается высокой и занимает третье место в структуре причин смерти детей и подростков [2].

Ведущие специалисты-педиатры предпринимают большие усилия для улучшения диагностики и внедрения в широкую педиатрическую практику рациональной антибактериальной терапии ВБП. С этой целью во многих зарубежных странах созданы и регулярно обновляются клинические практические руководства по пневмонии, опирающиеся на принципы доказательной медицины [1, 4]. В 2011 г. подобное руководство впервые подготовлено в нашей стране [5].

По заключению экспертов ВОЗ в современных условиях диагностика пневмоний не может осно-

вываться на малоспецифичных клинических симптомах. Наибольшее значение из всех используемых клинических признаков имеет сочетание фебрильной температуры и синдрома дыхательных расстройств (СДР) при условии отсутствия признаков бронхиальной обструкции (уровень доказательности В). Именно по этим признакам следует подозревать бактериальную пневмонию [3].

«Золотым стандартом» диагностики пневмоний остается рентгенография грудной клетки там, где это исследование возможно. Однако, если в прежних руководствах по пневмонии очаговые, долевого и сегментарные инфильтративные изменения в легочной ткани связывали с бактериальной инфекцией, а интерстициальные – с вирусной [6], исследования последних лет показали бесперспективность рентгенологических признаков для предположительной этиологической диагностики болезни [1, 4].

Для диагностики нетяжелых ВБП в амбулаторных условиях современные руководства предлага-



ют использовать вышеуказанные клинические симптомы, рентгенографию легких и общий анализ крови [1, 4]. Уровень лейкоцитов более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ , а по некоторым данным выше  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  может рассматриваться как маркер бактериальной инфекции [1, 4, 7].

Пневмония в детском возрасте является полиэтиологичным заболеванием. Возбудителями инфекции при ВБП могут быть как типичные бактериальные агенты (*Streptococcus pneumoniae*), так и атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) и респираторные вирусы.

Этиологическая структура ВБП у детей имеет возрастную зависимость. У новорожденных детей пневмонии, как правило, обусловлены инфекциями, полученными от матери при рождении. У детей от 3 недель до 3 месяцев жизни самыми распространенными патогенами являются грамотрицательная флора, *Staphylococcus aureus* и вирусы. Начиная с 6-месячного возраста в этиологической структуре преобладают *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) и вирусы, а у детей школьного возраста наряду со *S. pneumoniae* – атипичные возбудители: *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) [4, 8].

В последние годы большое внимание уделяют смешанным бактериальным или вирусно-бактериальным инфекциям, частота которых колеблется от 8 до 40% [9].

Существует мнение, что смешанные инфекции могут способствовать более тяжелому течению болезни и удлинять сроки госпитализации [9, 10]. На фоне эпидемий гриппа последних лет отмечен подъем частоты пневмококковых пневмоний.

В 20-60% случаев этиологию ВБП не удается установить из-за сложностей лабораторной диагностики.

Эмпирическая антибактериальная терапия повсеместно составляет основу лечения ВБП. Она раз-

рабатывается с учетом вероятной этиологии болезни, локальных данных об уровне резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам. Обязательным условием адекватной антибактериальной терапии является правильный выбор дозы, позволяющей создать в очаге инфекции концентрацию препарата, достаточную для подавления роста возбудителя.

В амбулаторных условиях широко практикуется прием антибактериальных препаратов через рот, так как современные средства, выпускаемые для приема внутрь, по эффективности не уступают парентеральным.

Для того чтобы поддерживать эмпирическую антибактериальную терапию на должном уровне, необходимо периодически обновлять данные об этиологической структуре ВБП у детей, что в нашей стране давно не выполнялось, а также контролировать уровень и структуру резистентности бактериальных патогенов к антибактериальным препаратам.

На протяжении последнего десятилетия (1999-2009 гг.) в различных регионах России регулярно оценивается динамика уровня и структура резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам (многоцентровое проспективное исследование ПеГАС) [11].

Данное исследование выявило сохраняющуюся высокую активность  $\beta$ -лактамов антибиотиков в отношении пневмококков. Количество резистентных штаммов *S. pneumoniae* в динамике наблюдений остается минимальным к амоксициллину (амоксициллин/клавуланату) – 0,4%.

В то же время стойко сохраняется высокая устойчивость *S. pneumoniae* к тетрациклину (24,6%) и ко-тримоксазолу (39%). В этой связи использование данных антимикробных препаратов для лечения ВБП признано нерациональным, как и аминогликозидов, которые практически лишены природной активности в отношении пневмококков.

К 2009 г. число устойчивых штаммов *S. pneumoniae* к макролидам не превысило 8,2%, оставаясь минимальным (4-6,3%) к 16-членным макролидам.

В соответствии с современными рекомендациями препаратом выбора для лечения ВБП в большинстве стран является амоксициллин [1, 4, 8, 12]. Он обладает улучшенной по сравнению с ампициллином фармакокинетикой и имеет высокую биодоступность (до 93%). Использование ампициллина в таблетированной форме из-за низкой биодоступности (в пределах 30-40%), снижающейся вдвое во время приема с пищей, утратило смысл.

Выбирая амоксициллин для лечения пневмонии у ребенка, не следует забывать о возможности использования препарата в форме таблеток Солютаб. Благодаря оригинальной технологии амоксициллин в форме диспергируемых таблеток Солютаб обеспечивает наиболее высокую биодоступность (93% по сравнению с 70% для капсульной формы), быстрое всасывание препарата из просвета кишечника. Это обеспечивает максимально эффективное действие препарата, сокращает риск антибиотик-ассоциированных диарей и позволяет ребенку принимать препарат в таблетированном или жидком виде.

Детям, получавшим антибактериальные препараты в течение предшествующих 3 месяцев, лечение рекомендуется начинать с ингибиторзащищенного пенициллина (амоксициллина/клавуланата) в средних дозах 50-60 мг/кг/сут.

В современных рекомендациях цефалоспорины рассматриваются как альтернативные средства.

Макролидные антибактериальные препараты характеризуются высокой активностью в отношении как типичной, так и атипичной флоры, благоприятным профилем безопасности, способностью создавать высокие концентрации в тканях и постантибиотическим эффектом, в большинстве рекомендаций по ВБП,

кроме американских, макролиды рассматриваются как препараты первого ряда для лечения ВБП при условии, если по клиническим признакам есть подозрение на атипичную (микоплазменную или хламидийную) инфекцию или она доказана лабораторными исследованиями, или же есть указания на аллергию к  $\beta$ -лактамам антибактериальным препаратам.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности эмпирически назначенной антибактериальной терапии детям с ретроспективно установленной этиологией ВБП.

Для диагностики ВБП мы пользовались критериями, предлагаемыми ВОЗ для типичных пневмоний: наличием фебрильной температуры, СДР, очаговых или инфильтративных изменений на рентгенограмме и признаков бактериального воспаления по данным гемограммы.

Из большого числа больных с признаками острого респираторного заболевания в период с января 2008 г. по октябрь 2008 г. и с октября 2010 г. по июнь 2011 г. нами были отобраны 32 ребенка в возрасте от 1 года до 17,5 лет (средний возраст 6,7 лет), соответствующих вышеуказанным критериям и не получавших до момента обращения за медицинской помощью антибактериальных препаратов.

Отдельную группу составили 17 детей с признаками вирусной пневмонии в период эпидемии гриппа 2011 г. Эта группа важна для определения этиологической структуры ВБП, но не будет рассматриваться в данной публикации, поскольку некорректно изучать эффективность антибактериальной терапии при вирусных пневмониях.

В соответствии с клинико-морфологической классификацией по рентгенологическим признакам диагностировали очаговую, очагово-сливную, сегментарную, долевую и интерстициальную пневмонию.

Антибактериальная терапия назначалась нами эмпирически

после рентгенологического подтверждения пневмонии и взятия материала для бактериологического и вирусологического исследований.

Детям со среднетяжелой пневмонией в амбулаторных условиях мы назначали амоксициллин (Флемоксин Соллютаб®), амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Соллютаб®) или 16-членный макролид джозамицин (Вильпрафен® Соллютаб), что позволило благодаря форме Соллютаб использовать дополнительные возможности рекомендованных для рациональной терапии антибактериальных препаратов и минимизировать нежелательные явления.

В соответствии с принципами рациональной антибактериальной терапии ВБП впервые заболевшим детям назначали амоксициллин в дозе 50 мг/кг/сут в 3 приема; для больных, получавших ранее антибактериальные препараты, – амоксициллин/клавуланат в аналогичной дозе по амоксициллину; для детей с аллергией, а также с доказанной атипичной инфекцией или при подозрении на нее – джозамицин в дозе 50 мг/кг/сут в 2 приема. Курс лечения составлял от 7 до 10 дней.

Для этиологической диагностики ВБП проведено бактериологическое и вирусологическое исследования наблюдавшихся нами больных.

Материалом для бактериологического исследования служил трахеальный аспират, полученный до начала антибактериальной терапии. Идентификацию выделенных возбудителей инфекции проводили с помощью культуральных и морфологических характеристик, а также по биохимическим и иммунологическим свойствам (система ApiNH, bioMerieux, оптохиновый тест, Slidex pneumokit, bioMerieux). Чувствительность к антибиотикам штаммов *S. pneumoniae* определяли дисковым методом (диски БИОРАД, Франция) на среде Мюллера-Хинтон с добавлением эритроцитов человека. Интерпретацию данных

проводили согласно методическим указаниям МУК 4.2.1890-04.

Кровь для выявления антител к атипичным возбудителям забирали двукратно с интервалом не менее 2 недель: на 1-2-й неделе (с 5-го по 11-й день) и повторно на 15-30-й день от начала заболевания.

ПЦР-диагностику проводили с применением разработанных в ЦНИИЭ наборов реагентов на основе ПЦР: для обнаружения *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* – набор реагентов «Ампли-Сенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae-FRT*», респираторно-синцитиального вируса (RSV), вирусов гриппа типов А и В, вирусов парагриппа (с идентификацией I-IV типов), коронавирусов (229E, OC43, NL63, HKU), риновирусов, аденовирусов, энтеровирусов, метапневмовируса (mPV) и бокавируса человека в трахеальных аспиратах и мазках из ротоглотки.

Методом ИФА (ELISA) тестировали парные сыворотки на наличие IgM, IgA и IgG антител (Savyon Diagnostics, Израиль и ELISA medac, Германия) к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Учет результатов проводили по величине условных единиц (BU/ml). Положительный результат реакции оценивали для антител к *M. pneumoniae* классов IgM и IgA при >20 BU/ml и для антител класса IgG >10 BU/ml. Положительным результатом при определении АТ к *C. pneumoniae* для IgA и IgG антител был показатель >1,1 BU/ml и для IgM антител – >1,5 BU/ml. Группой сравнения служили сыворотки от 45 пациентов без признаков острых респираторных заболеваний, поступивших для плановых операций в хирургические отделения.

По совокупности выполненных лабораторных исследований пневмококковая этиология ВБП установлена у 13 (26,5%) из 49<sup>1</sup> обследованных детей, из них в 5 слу-

<sup>1</sup> В число 49 больных включены 32 ребенка с бактериальной и вирусно-бактериальной пневмонией, а также 17 больных с вирусной пневмонией, у которых не оценивается эффективность антибактериальной пневмонии.



Таблица 1. Клинико-рентгенологическая характеристика ВБП различной этиологии

Этиология	Абс. число больных	Средние сроки установления диагноза, дни	Средний возраст, годы	Клинико-рентгенологическая форма				СДР	Воспалительные изменения в общем анализе крови
				очаговая	сегментарная	долевая	интерстициальная		
Пневмококковая*	9	6	5,5	5	1	3	0	8/9	8/9**
Микоплазменная*	10	8	8,8	6***	1	2	1	5/10	5/10
Хламидийная*	6	10	12,3	2***	0	4	0	4/6	2/6
Смешанная	5	8	5,8	3***	1	1	0	3/4	1/4
Не известна	2	8,5	2,4	2***	0	0	0	2/2	2/2
Вирусная	17	6,6	4,1	15***	0	2	0	14/17	2/17
Итого	49	7,9	6,5	33	3	12	1	36/49	29/49**

\*Без ассоциации с другими бактериальными патогенами; \*\*у одного лейкопения; \*\*\*мелкие очаги

чаях пневмококк был выделен как единственный патоген, у 4 детей – в ассоциации с микоплазменной инфекцией и у 4 – в ассоциации с различными респираторными вирусами (в 2 случаях с вирусом гриппа пандемического A/H1N1sw 2009, в одном – с гриппом А и аденовирусом и в одном – с mPV).

У 15 (30,6%) больных определена микоплазменная этиология ВБП: у 10 – как моноинфекция, у 4 детей – в ассоциации с пневмококком и у одного ребенка – в ассоциации с хламидийной инфекцией, mPV и RSV.

Хламидийная инфекция диагностирована реже – у 7 (14,3%) детей, причем у 5 – в виде моноинфекции, в одном случае – в ассоциации с различными пневмотропными вирусами и еще у одного – в ассоциации с микоплазменной инфекцией и вирусами.

В 2 (4,1%) случаях при клинико-лабораторных признаках бактериальной пневмонии патогены не были выделены.

Почти каждый третий ребенок имел смешанную бактериальную (5 больных) или вирусно-бактериальную (14 детей) этиологию ВБП.

Среди 9 детей с диагностированной пневмококковой пневмо-

нией (табл. 1), включая 5 больных с моноинфекцией и 4 детей, у которых помимо пневмококка выделены вирусы, преобладали дошкольники (8 из 9 детей). Рентгенологически (табл. 1) у 5 из 9 больных диагностирована очаговая, у одного – сегментарная и у 3 – долевая пневмония. Развитию пневмонии у 8 из 9 больных предшествовала ОРВИ.

Диагностика пневмонии осуществлялась в среднем на 6-й день ОРВИ (табл. 1). У всех больных отмечен подъем температуры тела до фебрильной (39-40 °C), которая сохранялась в течение 2-3 дней даже на фоне назначенной антибактериальной терапии. СДР (с частотой дыханий более 40 в мин) имели 8 из 9 больных (табл. 1). Локальная симптоматика над легкими помимо ослабленного дыхания и укорочения перкуторного звука в зоне поражения включала влажные мелкопузырчатые и/или крепитирующие хрипы, которые у 6 больных прослушивались в легких с первого дня и нарастали в количестве (или впервые возникли – у 3 детей) к 3-му дню болезни.

Воспалительные изменения в общем анализе крови отмечены у 8 из 9 больных (табл. 1). Они

проявлялись в виде лейкоцитоза (от  $10,2 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $13 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – у 3 и лейкопении ( $3,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – у одного, ускорения СОЭ (от 11 до 19 мм/ч) – у 7 и палочкоядерного сдвига (от 4 до 9%) – у 4 детей.

7 из 9 больных были назначены препараты пенициллинового ряда (табл. 2): амоксициллин или амоксициллин/клавуланат в течение 7 дней. 2 ребенка с признаками атопического дерматита получали макролидный антибиотик джозамицин 7- и 10-дневными курсами соответственно.

В результате указанной антибактериальной терапии у всех больных достигнут полный клинико-рентгенологический эффект (табл. 2). С 3-го дня лечения отмечено снижение, а затем нормализация температуры тела, ликвидация одышки. К концу курса антибактериальной терапии хрипы в легких сохранялись, как и при другой этиологии пневмонии. Контрольное исследование гемограммы после лечения, выполненное у 3 из 9 детей, в 2 случаях выявило ликвидацию и в одном (у ребенка, получавшего 10 дней джозамицин) – сохранение изменений в анализе периферической крови, что, однако, не потребовало продолжения

антибактериальной терапии.

Микоплазменная моноинфекция (без ассоциации с другими бактериальными патогенами) была диагностирована у 10 детей. 8 из 10 больных были школьного возраста (табл. 1). Среди рентгенологических признаков, выявленных у этих детей, преобладали мелкоочаговые тени (у 6 больных) (табл. 1). Инфильтративные изменения в пределах сегмента диагностированы у одного, в пределах доли – у 2 детей. В одном случае отмечена интерстициальная пневмония.

Клинико-рентгенологический диагноз ВБП в этой группе больных выставлен позже, чем при пневмонии пневмококковой этиологии, в среднем – на 8-й день от начала болезни (табл. 1). Несмотря на то что у всех детей состояние расценивалось как среднетяжелое, практически у каждого второго ребенка по совокупности клинических данных его правильнее трактовать как относительно удовлетворительное. Лишь в половине (у 5 из 10) случаев отмечен подъем температуры тела до фебрильных цифр, у остальных температура тела не поднималась выше 38°C. СДР имели 7 из 10 детей (табл. 1). Локальные мелкопузырчатые влажные хрипы при первом обращении выслушивались в половине случаев, у остальных детей хрипы стали отчетливыми с 3-го дня пневмонии. В дальнейшем количество мелкопузырчатых влажных хрипов нарастало, и они имели характер разлитых односторонних.

Воспалительные изменения в гемограмме выявлены у половины детей (табл. 1): в виде лейкоцитоза ( $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ) – у одного, ускорения СОЭ (от 12 до 23 мм/ч) – у 4 и палочкоядерного сдвига (5-7%) – у 3 больных.

Выбор антибактериального препарата для лечения осуществлялся эмпирически по клинико-рентгенологическим признакам пневмонии до получения результатов лабораторных исследований, выявивших острую мико-

плазменную инфекцию.

В половине случаев были назначены пенициллиновые препараты (амоксциллин – 3 и амоксициллин/клавуланат – 2 больным). У остальных 5 детей в связи с подозрением на атипичную пневмонию, основанным на клинических данных (локальные физикальные изменения в легких, рентгенологические признаки пневмонии в виде мелких односторонних очагов или интерстициального усиления рисунка) и редких воспалительных изменений в общем анализе крови, выбор был сделан в пользу макролидного антибиотика джозамицин.

У всех больных, получавших джозамицин (табл. 2), был достигнут клинико-рентгенологический эффект: улучшилось самочувствие, исчезли воспалительные изменения в гемограмме, где они имелись исходно, и на 2-3-й неделе нормализовалась рентгенологическая картина. Как и при пневмококковой пневмонии, к окончанию курса антибактериальной терапии в легких сохранялись односторонние хрипы.

Хламидийная пневмония, как моно-, так и ассоциированная с вирусами, была диагностирована у 7 больных школьного возраста, включая ребенка, у которого также были выделены mPV и RSV (табл. 1). При рентгенографии легких у 4 больных выявлены инфильтративные изменения и у 2 – мелкоочаговые сливные тени в пределах доли легкого (табл. 1).

Признаки пневмонии появлялись в среднем на 10-й день острого респираторного заболевания (табл. 1) и сопровождалась у 4 из 6 подростков подъемом температуры тела до фебрильных цифр, а у больных с долевой инфильтрацией – СДР (табл. 1). При первом обращении к врачу отмечено ослабленное (у одного ребенка – бронхитическое) дыхание и укорочение перкуторного звука над зоной поражения. При этом лишь у 2 больных выслушивались локальные влажные мелкопузырчатые хрипы. В остальных 4 случаях они

появились позднее – к 3-му дню наблюдения.

Признаки воспалительной реакции периферической крови в виде ускорения СОЭ (15-40 мм/ч) и палочкоядерного сдвига (4-5%) отмечались у 2 из 6 больных (табл. 1).

В 5 из 6 случаев детям был назначен джозамицин и в одном – амоксициллин/клавуланат, который спустя 5 дней был заменен на джозамицин (табл. 2).

У всех больных отмечен клинический эффект с нормализацией картины рентгенограмм легких через 2-4 недели. После окончания курса лечения у одного ребенка сохранялись воспалительные изменения в гемограмме.

Небольшую группу из 4 человек составили дети с пневмонией смешанной этиологии, обусловленной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* (табл. 1). При рентгенографии легких у 3 из них выявлены локальные мелкие очаговые тени, у одного ребенка – сегментарная пневмония (табл. 1).

Диагноз пневмонии установлен в среднем на 8-й день от начала болезни (табл. 1) в связи с ухудшением состояния, появлением локальных влажных мелкопузырчатых хрипов, сопровождавшихся у 2 детей фебрильной температурой тела и у 3 – СДР. Однако при этом лейкоцитоз и ускорение СОЭ отмечались лишь у одного ребенка (табл. 1).

Лечение проводили препаратами пенициллинового ряда (амоксциллином и амоксициллином/клавуланатом) (табл. 2). Несмотря на отсутствие воздействия данных препаратов на атипичных возбудителей, у 3 из 4 больных был получен клинико-рентгенологический эффект, что можно объяснить ведущей этиологической ролью пневмококка. У одного ребенка, имевшего, помимо пневмонии, острый средний гнойный отит и острый тонзиллит, амоксициллин/клавуланат через 5 дней был заменен на джозамицин, что привело к последующему улучшению и нормализации рентгено-



Таблица 2. Результаты лечения ВБП различной этиологии

Этиология	Амоксициллин			Амоксициллин/ клавуланат			Джозамицин		
	число проле- ченных	терапевтический эффект		число проле- ченных	терапевтический эффект		число проле- ченных	терапевтический эффект	
		есть	нет		есть	нет		есть	нет
Пневмококковая	3	3	0	4	4	0	2	2	0
Микоплазменная	2	1	1	3	1	2	5	5	0
Хламидийная	0	0	0	1	0	1	5	5	0
Смешанная	2	2	0	2	1	1	1	1	0
Не известна	1	1	0	0	0	0	1	1	0
Итого	8	7	1	10	6	4	14	14	0

граммы легких при контрольном исследовании через месяц.

У ребенка с установленной смешанной (*M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*) инфекцией пневмония диагностирована на 8-й день болезни в связи с подъемом температуры тела до 38,5°C, появлением немногочисленных мелкопузырчатых и крепитирующих хрипов, отчетливо выслушиваемых к 3-му дню наблюдения над поверхностью правого легкого, и выявленным инфильтративным изменением в правой верхней доле при отсутствии воспалительных изменений в клиническом анализе крови. В связи с обострением атопического дерматита больному был назначен джозамицин, на фоне которого отмечались быстрый клинический эффект и нормализация рентгенограммы через 2 недели.

В 2 случаях при типичной по клинико-лабораторным данным бактериальной пневмонии, сопровождавшейся фебрильной температурой тела, СДР, мелкоочаговыми изменениями по данным рентгенографии легких и признаками воспалительной реакции в общем анализе крови, патоген не был выделен (табл. 1).

Одному ребенку был назначен амоксициллин на 7 дней, а второму больному с признаками атопического дерматита – джозамицин (табл. 2). В обоих случаях достиг-

нуто полное клинико-рентгенологическое выздоровление.

На фоне проводимой антибактериальной терапии ни у одного из детей не выявлены нежелательные явления. При этом больные не получали антигистаминные препараты и пробиотики, традиционно назначаемые практикующими врачами [13].

Наши наблюдения подтверждают ряд положений, на которые в последних руководствах по пневмонии у детей обращено особое внимание.

Физикальные изменения в легких в первые дни пневмонии у многих из наших детей были не столь очевидны, в то время как отчетливо был выражен СДР, выдвигаемый в современных руководствах в качестве одного из основных клинических признаков пневмонии.

По клинико-рентгенологическим данным, действительно, сложно судить об этиологии ВБП, хотя пневмококковая пневмония маловероятна у детей с субфебрильной температурой тела и отсутствием типичных очаговых или инфильтративных изменений на рентгенограмме.

В то же время микоплазменная пневмония, характеризующаяся, как правило, меньшей тяжестью, чем пневмококковая, более разлитыми (по всему легкому) мелкопузырчатыми и/или крепи-

тирующими хрипами, редко – воспалительными изменениями в гемограмме и с мало выразительной рентгенологической картиной в виде «мелких очажков» или интерстициального усиления легочного рисунка, может начинаться с фебрильной температуры тела, иметь «типичные» инфильтративные изменения на рентгенограмме и СДР.

Располагая данными о возбудителе пневмонии у конкретного больного, безусловно, легче сделать правильный выбор между пенициллиновыми и макролидными препаратами. Тем не менее, как показали наши наблюдения, принципы рациональной антибактериальной терапии пневмоний, сформулированные в современных руководствах, вполне себя оправдывают, обеспечивая у больных терапевтический эффект.

В большинстве случаев совершенно оправдано начинать лечение внебольничной пневмонии у детей с амоксициллина (амоксициллина/клавуланата) за исключением периодов сезонных вспышек микоплазменной и/или хламидийной инфекций у детей в организованных коллективах и ситуаций, когда есть клинические подозрения на атипичные инфекции или аллергия на β-лактамы антибиотики.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Педиатрия», 2011/Том 90/№6, с.82-89

ОТ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ  
К ИСТОРИИ ПОБЕДЫ



# ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксциллин / клавулановая кислота, 125/31,25 мг; 250/62,5 мг; 500/125 мг



- Биодоступность амоксициллина 94 %
- Разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь  
с инструкцией по медицинскому применению.

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни



# Эффективность Флавамед в лечении ОРВИ у детей



Харченко Ю.П.

Одесский государственный медицинский университет, г. Одесса

**Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей на протяжении многих лет стабильно занимают первое место в структуре заболеваемости детского возраста. Воспалительные изменения дыхательных путей как при острых, так и при хронических заболеваниях сопровождаются рядом клинических симптомов, среди которых обязательным является нарушение продукции мокроты и мукоцилиарного транспорта. Возникающий кашель часто является малоэффективным, нередко сопровождается нарушением легочной вентиляции, что неблагоприятно сказывается на самочувствии детей. Сочетание в различных вариантах отека слизистой оболочки, избыточного накопления секрета, спазма гладкой мускулатуры отмечается практически при любом воспалительном процессе в дыхательных путях и определяет особенности клинической картины.**

Кашлевой рефлекс всегда выполняет защитную функцию, а в условиях нарушенного мукоцилиарного клиренса является компенсаторным механизмом очищения трахеи и бронхов, т.е. при воспалении дыхательных путей основная роль в очищении трахеи и бронхов переходит от процессов мукоцилиарного клиренса к кашлевому рефлексу.

Отсюда важно правильно проводить противокашлевую терапию с целью обеспечения эффективного удаления секрета из дыхательных путей для улучшения их проходимости и восстановления мукоцилиарного транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса), что клинически реализуется при ОРВИ в значительном снижении частоты бактериальных осложнений, а при бактериальных респираторных инфекциях – в сокращении продолжительности болезни.

В настоящее время существует большое количество различных препаратов, влияющих на кашель.

На сегодняшний день отсутствует общепринятая классификация, однако можно выделить две группы препаратов: истинно противокашлевые – лекарственные препараты, подавляющие кашлевой рефлекс, и вещества, воздействующие на процесс образования и выведения секрета, – мукоактивные препараты.

Потребность в истинных противокашлевых средствах в педиатрии невелика, так как необходимость в подавлении кашля у детей встречается редко.

Мукоактивные препараты в зависимости от преимущественного механизма действия делят на две основные группы: отхаркивающие (секретомоторные) и муколитические (бронхосекретолитические).

Среди отхаркивающих средств выделяют препараты рефлекторного и резорбтивного действия. Первые при приеме внутрь раздражают рецепторы желудка, возбуждая этим рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез. Это способствует разжижению мо-

кроты и продвижению ее из нижних отделов дыхательных путей в верхние с последующим выведением. К средствам рефлекторного действия относятся также препараты с преобладающей рвотной активностью (апоморфин, ликорин), оказывающие в малых дозах отхаркивающий эффект. К препаратам резорбтивного действия относятся йодиды, гидрокарбонат натрия. Они всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, тем самым разжижая бронхиальный секрет и значительно увеличивая его количество. Особенно активно влияют на вязкость мокроты препараты йода, однако их использование в педиатрии должно быть ограничено, так как отхаркивающий эффект йодидов наблюдается лишь при назначении их в дозах, близких к непереносимым, что всегда опасно в детской практике. Кроме того, они имеют неприятный вкус.

К отхаркивающим средствам резорбтивного действия нужно отнести и растительные экстрак-

ты, которые входят в сиропы, капли и таблетки от кашля и являются составляющими грудных сборов. Многие авторы отмечают, что растительное происхождение лекарственного средства еще не означает его полной безопасности для ребенка, особенно раннего возраста. Некоторые из них способствуют значительному увеличению объема бронхиального секрета, усиливают рвотный рефлекс. Поэтому у детей первых месяцев жизни, у детей с поражением ЦНС использовать их не следует: они могут стать причиной аспирации, асфиксии, образования ателектазов или усилить рвоту, связанную с кашлем. Не рекомендуется применение растительных экстрактов при наличии у больного ребенка сопутствующей диареи, так как многие из них обладают довольно выраженным слабительным эффектом.

Следует учитывать, что применение отхаркивающих препаратов, увеличивающих объем секрета и особенно усиливающих рвотный и кашлевой рефлекс, противопоказано у детей раннего возраста, у детей с выраженным рвотным рефлексом и с высоким риском аспирации.

К недостаткам отхаркивающих средств относится и необходимость их частого приема (каждые 3-4 часа) в связи с коротким периодом полувыведения, что снижает комплаенс и эффективность лечения.

Препаратами, которые влияют на вязкость мокроты и обладают мощным отхаркивающим действием, являются синтетические муколитики – секретолитики (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол). Это лекарственные средства, разжижающие мокроту в результате прямого воздействия на секрет. Предпочтительно использование препаратов данной группы у детей раннего возраста. Особенностью муколитиков является то, что, разжижая мокроту, они практически не увеличивают ее объем.

Первыми препаратами этой группы были протеолитические ферменты (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.). Однако их применение ограничивается не только высокой стоимостью, но и опасностью развития аллергических реакций и деструктивных процессов в легочной ткани. В связи с возможными осложнениями эти препараты используются крайне редко и по специальным показаниям.

Муколитические препараты различаются по механизму действия. Так, ацетилцистеин способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты и увеличению секреции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов, что особенно важно для детей с муковисцидозом. Одним из недостатков ацетилцистеинов (АЦЦ, карбоцистеина и флуимуцила) является их способность усиливать бронхоспазм. Поэтому использование этих препаратов в острый период бронхиальной астмы не показано.

Бромгексин метаболизируется в печени с образованием биологически активных метаболитов. Основным из них является амброксол, оказывающий более выраженный отхаркивающий эффект. Амброксол (Флавамед) относится к муколитическим препаратам нового поколения. Амброксол (Флавамед) разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, таким образом нормализуя реологические параметры мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Амброксол (Флавамед) непосредственно стимулирует движение ресничек эпителия бронхов и препятствует их слипанию, что способствует эвакуации секрета. В настоящее время доказано, что амброксол

способен увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2-го типа. Легочный сурфактант является антиателектазным фактором; он выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол и обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от неблагоприятных факторов, оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшению его «скольжения» по эпителию и облегчению транспорта чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт.

Данные литературы свидетельствуют о противовоспалительном и антиоксидантном действии амброксола (Флавамед). Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA. Амброксол (Флавамед) оказывает подавляющее действие на продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, являющихся медиаторами воспаления, а также усиливает естественную защиту легких посредством увеличения макрофагальной активности.

Амброксол (Флавамед) влияет на степень насыщения антибиотиками альвеолярной ткани, т.е. помогает антибактериальным препаратам активно «работать» в очаге воспаления.

Амброксол (Флавамед) не провоцирует бронхообструкции. Более того, K.J. Weissman и соавт. показали статистически достоверное улучшение показателей функций внешнего дыхания у больных с бронхообструкцией и уменьшение гипоксемии на фоне приема амброксола. Амброксол (Флавамед) можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных.



### Цель работы

Изучить эффективность и безопасность применения препарата Флавамед (амброксол), представляемого компанией «Берлин-Хеми Менарини», у детей разного возраста с ОРВИ, осложнившейся бронхитом, ларинготрахеитом, и ОРВИ на фоне бронхиальной астмы.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 60 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. 1-ю группу составили 38 детей в возрасте 1-8 лет с ОРВИ, осложнившейся бронхитом, ларинготрахеитом; во 2-ю группу вошли 22 ребенка 6-18 лет с бронхиальной астмой и признаками ОРВИ, бронхита и проявлениями бронхообструкции в виде кашля с трудноотделяемой мокротой, одышкой, «свистящим» дыханием. По данным спирографии и пикфлоуметрии обструкция была умеренной (пиковая скорость выдоха (ПСВ) в среднем 75 (4,5% от должной величины)).

В зависимости от возраста суточная доза Флавамед составляла: у детей до 2 лет – 15 мг (2,5 мл сиропа 2 раза в день), у детей от 2 до 5 лет – 22,5 мг (2,5 мл сиропа 3 раза в день), у детей 6-12 лет – 30-40 мг (5 мл сиропа 2-3 раза в день), у детей старше 12 лет – 90 мг (10 мл 3 раза в день в первые 2-3 дня, а в последующие дни – 10 мл 2 раза в день).

Длительность лечения Флавамедом составляла 7-10 дней.

Больные бронхиальной астмой получали плановую базисную противовоспалительную терапию, при необходимости – бронхолитики. 12 больным ОРВИ и бронхитом назначали антибактериальную терапию (зинацеф, клафоран в возрастной дозе).

Клиническая оценка эффективности препарата проводилась по динамике таких

симптомов, как кашель, хрипы в легких, количество мокроты. У детей старше 6 лет учитывались показатели функции внешнего дыхания.

### Результаты исследований и их обсуждение

На фоне применения препарата Флавамед начиная со вторых суток приема у 22 (36,6%) больных отмечалось улучшение общего состояния, исчезновение одышки, осиплости голоса, повышение эффективности кашля, связанное с улучшением реологических свойств мокроты. Значительное уменьшение кашля наблюдалось к 5-6-му дню; к этому же сроку у 25 (65,7%) детей из 1-й и у 8 (36,3%) из 2-й группы исчезли физикальные изменения в легких. У 82,5% больных, получавших Флавамед, достаточно было 7-10-дневного курса терапии. Продолжение курса до 14 дней требовалось 7 пациентам из 1-й группы (18,4%) и 12 из 2-й группы (54,5). По окончании 2-недельного курса лишь у 5 детей из 2-й группы сохранялся редкий продуктивный кашель. Этим детям мы рекомендовали более длительный прием Флавамед – до 3 недель, так как динамика симптомов была более медленной, что обусловлено большей степенью тяжести бронхиальной обструкции. Следовательно, положительный эффект от терапии препаратом Флавамед в течение двух недель наблюдения отмечался у 91,6% детей.

Положительная клиническая динамика подтверждается показателями функции внешнего дыхания, которая исследовалась до лечения и через 2 недели. ФЖЕЛ возрастала с 82,7,5 до 94,6 (3,1% от должной), ОФВ<sub>1</sub> – с 76,8 (4,2) до 87,4 (4,3%), МОС<sub>50</sub> – с 69,5 (3,6%) до 82 (3,7%) ( $p < 0,05$ ). По данным пикфлоуметрии у детей с бронхиальной астмой ПСВ нормализовалась на 2-й неделе

лечения, однако у 63,6% сохранялись выраженные колебания в течение дня (до 15%). Различия в показателях между 1-й и 2-й группами оказались статистически недостоверными.

Выраженная положительная динамика клинической симптоматики и показателей функции внешнего дыхания как у больных с ОРВИ, осложнившейся бронхитом, ларинготрахеитом, так и у больных ОРВИ на фоне бронхиальной астмы в результате лечения Флавамедом связана с улучшением реологических свойств мокроты, что отражает возможность более активно влиять на улучшение показателей функции внешнего дыхания и сроки продолжительности болезни при данной патологии.

Переносимость Флавамед у всех детей была хорошей. Большинство детей отмечало приятные вкусовые качества Флавамед.

### Выводы

Препарат Флавамед показал высокую эффективность в острую фазу воспаления как у больных с ОРВИ, осложнившейся бронхитом, ларинготрахеитом, так и у больных ОРВИ на фоне бронхиальной астмы, что является основанием для его назначения при ОРВИ у детей.

Хорошая переносимость Флавамед позволяет рекомендовать его в качестве обязательного компонента в составе комплексной терапии ОРВИ у детей разного возраста.

Применение препарата Флавамед у детей при ОРВИ, осложненной бронхитом, в качестве муколитического средства позволяет ограничить использование антибактериальных препаратов, сократить сроки их применения, а также уменьшить использование других лекарственных препаратов.

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 5(14) 2008



# Флавамед®

АМБРОКСОЛ®

**У меня есть свой секрет -  
пью при кашле Флавамед!**

## ФЛАВАМЕД РАСТВОР ОТ КАШЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

- ✓ ОКАЗЫВАЕТ ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ: РАЗЖИЖАЕТ ВЯЗКУЮ МОКРОТУ И ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАШЛИВАНИЕ
- ✓ ПРИЯТНЫЙ ВКУС И МАЛИНОВЫЙ АРОМАТ
- ✓ НЕ СОДЕРЖИТ В СОСТАВЕ АЛКОГОЛЬ
- ✓ ИМЕЕТ МЕРНУЮ ЛОЖКУ ДЛЯ УДОБСТВА ДОЗИРОВАНИЯ



### ФЛАВАМЕД РАСТВОР / СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*

Раствор	После еды
Дети до 2 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 2 раза в день
Дети 2-5 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 3 раза в день
Дети 6-12 лет	1 мерная ложка (5 мл) 2-3 раза в день
Взрослые и дети от 12 лет	2 мерные ложки (10 мл) первые 2-3 дня - 3 раза в день Затем: 2 раза в день

#### Показания к применению

- показан при острых хронических заболеваниях бронхов и легких

#### Побочные явления

Иногда

- реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек лица, затруднение дыхания, зуд)
- тошнота, боль в животе, рвота

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к амброксолу или одному из компонентов препарата
- 1 триместр беременности

#### Особые указания

При появлении любых изменений со стороны кожи или слизистых следует немедленно прекратить прием амброксола и обратиться к врачу.

С осторожностью применять при нарушениях бронхиальной моторики и усиленной секреции слизи, при нарушении функции почек и при тяжелых заболеваниях печени, при непереносимости гистаминных препаратов.

У детей младше 2 лет Флавамед® раствор от кашля следует применять только под наблюдением врача.

Следует соблюдать меры предосторожности в период беременности, в первом триместре беременности и не рекомендуется в период лактации.

#### Отпускается из аптек без рецепта врача

Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК, г. Алматы, ул. Луганского № 54, коттедж №2  
Тел. +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85



# Хроническая обструктивная болезнь легких – взгляд педиатра



**Волков И. К.**

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) считается заболеванием лиц старше 40 лет. Основной причиной заболевания является длительное курение или вдыхание других частиц и газов [2]. В определении ХОБЛ отмечено характерное для него необратимое ограничение воздушного потока, которое имеет прогрессирующий характер и связано с аномальной воспалительной реакцией легких на вредные частицы и газы [1]. Подчеркивается, что хроническое ограничение воздушного потока является следствием повреждения мелких дыхательных путей (обструктивный бронхолит) и деструкции паренхимы легкого (эмфизема). Именно хроническое воспаление мелких дыхательных путей приводит к этим изменениям [1, 2]. Недавние научные исследования указывают на то, что ХОБЛ поддается терапии и может быть предотвратима [2].

Среди причин ХОБЛ основное внимание уделяют факторам внешней среды, таким как курение, длительное воздействие профессиональных факторов (пыль, химические раздражители, пары) и атмосферное/домашнее загрязнение воздуха [1].

Известно, что не во всех случаях факторы риска вызывают ХОБЛ. Механизмы возникновения этого заболевания еще в значительной степени не изучены, и возможно, что одной из причин, способствующих возникновению ХОБЛ, являются хронические воспалительные заболевания легких, возникающие в детском возрасте, продолжающиеся у подростков и переходящие к взрослым. В первую очередь это те заболевания, которые охватывают оба легких и протекают с преимущественным поражением мелких дыхательных путей и паренхимы легкого. Имеются данные о том, что антенатальное повреждение легких может являться фактором риска

Таблица. Основные клинические формы хронических заболеваний легких у детей

Бронхиальная астма
Врожденные пороки развития легких
Облитерирующий бронхолит
Хронический бронхит
Интерстициальные заболевания легких
Дефицит альфа-1-антитрипсина
Синдром цилиарной дискинезии
Бронхолегочная дисплазия

для формирования ХОБЛ у взрослых [3].

Частота хронических заболеваний легких (ХЗЛ) у детей в России не известна. Существуют данные об общей респираторной заболеваемости и распространенности отдельных нозологических форм (бронхиальная астма, муковисцидоз), а также данные отдельных пульмонологических центров, которые значительно отличаются в связи с неоднозначным подходом к диагностике некоторых заболева-

ний. Официальные статистические данные не учитывают всех нозологических форм ХЗЛ. Частота хронических заболеваний легких без бронхиальной астмы оценивается в 0,6-1,2 на 1000 детского населения [38, 45].

Однако эпидемиологические исследования распространенности только бронхиальной астмы, проведенные у детей в соответствии с международными критериями, указывают на частоту 4-10% [3, 4, 5, 6].

В последние годы отмечается рост респираторной заболеваемости, а также увеличение числа больных с хроническими заболеваниями легких и врожденными пороками развития, являющимися основой некоторых хронических заболеваний легких [7, 8].

В таблице представлены основные нозологические формы хронических заболеваний легких у детей, которые отвечают критериям, упомянутым выше.

### Бронхиальная астма

Бронхиальная астма и ХОБЛ, несмотря на сходство симптомов, – это разные заболевания. Хотя не исключается их сочетание [1]. Для астмы характерно хроническое эозинофильное воспаление дыхательных путей, регулируемое CD4+ Т-лимфоцитами, в то время как при ХОБЛ воспаление имеет нейтрофильный характер и характеризуется повышенным содержанием макрофагов и CD8+ Т-лимфоцитов. К тому же ограничение потока воздуха при астме может быть полностью обратимым. Астма считается фактором риска развития ХОБЛ [9]. У курящих, больных астмой, снижение функции легких развивается быстрее, чем у курящих, но не болеющих астмой [10]. Несмотря на более благоприятное течение бронхиальной астмы у детей, у большинства больных симптомы болезни сохраняются в подростковом периоде [4, 5]. В настоящее время удельный вес подростков среди детей с астмой составляет 36-40% [11]. Причем у 20% подростков формируется более тяжелое течение заболевания, а у 33% отмечается стабильное течение болезни. 10% подростков имеют стойкие нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) при отсутствии клинических симптомов астмы [11].

Поскольку астма является наиболее частым хроническим заболеванием легких в детском возрасте и ее частота нарастает [4, 5, 6], эти больные должны учитываться как группа риска в связи с возможным развитием ХОБЛ.

### Пороки развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов

Эта группа заболеваний включает в себя пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких; пороки развития стенки трахеи и бронхов, как распространенные, так и ограниченные, кисты легких, секвестрации легких, пороки развития легочных вен, артерий и лимфатических сосудов. Многие пороки развития являются причиной рецидивирования бронхолегочного воспаления и составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса.

Как возможная основа формирования ХОБЛ наибольший интерес представляют распространенные пороки развития бронхов (бронхомалиция, трахеобронхомалиция, синдром Вильямса-Кемпбелла). В зависимости от распространенности и степени поражения бронхов клиническая симптоматика может варьировать от рецидивирующего обструктивного бронхита до выраженного хронического бронхолегочного процесса с гипоксемией, дыхательной недостаточностью, гнойным эндобронхитом, формированием легочного сердца. Последние симптомы более характерны для синдрома Вильямса-Кемпбелла [12, 13, 14]. Для клинической симптоматики характерны: влажный кашель, одышка, деформация грудной клетки, наличие распространенных влажных разнокалиберных и сухих хрипов. Обструктивный синдром является следствием недоразвития хрящевого каркаса и повышенной подвижности стенки бронхов, а также бактериального воспалительного процесса, быстро формирующегося в бронхиальном дереве [12, 13]. При исследовании ФВД выявляются комбинированные нарушения вентилизации с преобладанием обструкции [14]. Эндобронхит визуально имеет катаральный или гнойный характер, с выраженным нейтрофильным цитозом [15].

Возрастная динамика зависит от распространенности процесса и эффективности лечебных и профилактических мероприятий. У большинства больных состояние улучшается и стабилизируется, старше 18 лет они наблюдаются с диагнозом «бронхоэктатическая болезнь» или «хронический бронхит» [13]. У части больных формируется легочное сердце и имеет место ранняя инвалидизация [14].

### Облитерирующий бронхиолит

Облитерирующий бронхиолит – заболевание мелких бронхов, морфологической основой которого является концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол и артериол при отсутствии изменений в альвеолярных ходах и альвеолах, приводящая к развитию эмфиземы.

Заболевание является следствием бронхиолита, острого инфекционного заболевания, поражающего преимущественно детей в возрасте 6-24 мес. У детей первых двух лет причиной болезни чаще всего бывает респираторно-синцитиальная и аденовирусная (3, 7, 21 тип) инфекция. У детей более старшего возраста – легионеллезная и микоплазменная [16, 17]. Возможно развитие заболевания после трансплантации легких [18]. Синдром одностороннего сверхпрозрачного легкого (синдром Маклеода) является вариантом этого заболевания. Клинически облитерирующий бронхиолит проявляется рецидивирующим, малопродуктивным кашлем, одышкой, бронхообструктивным синдромом, локальными физикальными данными в виде ослабленного дыхания и мелкопузырчатых хрипов.

Диагноз ставится на основании характерных клинических данных и наличия рентгенологических признаков повышенной прозрачности части легкого. При скинтиграфии выявляется резкое снижение кровотока в зоне поражения, а при бронхографии – локальная облитерация бронхов ниже 5-6 ге-



нерации при отсутствии признаков пневмосклероза. При бронхоскопии чаще выявляется катаральный эндобронхит. Для большинства больных (75%) характерны стойкие вентиляционные нарушения обструктивного типа и умеренная гипоксемия [19, 20, 21].

Возрастная динамика болезни зависит от объема поражения. Характерно отсутствие прогрессирования облитерации бронхиол и вентиляционных нарушений, но при двустороннем процессе возможно развитие легочного сердца и ранняя инвалидизация больных [19, 20, 21]. Заболевание, при объеме поражения не более одной доли легкого, имеет благоприятный прогноз, но признаки хронического обструктивного бронхита сохраняются.

### Хронический бронхит

Для заболевания характерно диффузное поражение бронхиального дерева, хроническое течение с периодами обострения и ремиссии [не менее двух-трех обострений в течение двух лет подряд], продуктивный кашель и постоянные влажные разнокалиберные хрипы в легких. У детей заболевание, аналогичное хроническому бронхиту взрослых, встречается редко. Чаще всего хронический бронхит является симптомом других хронических болезней легких и диагностируется при исключении бронхиальной астмы, локальных пневмосклерозов, муковисцидоза, синдрома цилиарной дискинезии, иммунодефицитных состояний и других хронических заболеваний легких. У подростков хронический бронхит может иметь место вследствие причин, вызывающих хронические бронхиты у взрослых (курение, профессиональные вредности, загрязнение окружающей среды) [23].

Критерии диагностики: влажный кашель, диффузные влажные хрипы в легких при наличии 2–3 обострений заболеваний в год на протяжении двух лет.

Возрастная динамика: зависит от основного заболевания.

### Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническое заболевание легких детей первых двух лет жизни, возникающее в перинатальном периоде преимущественно у глубоко недоношенных детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляющееся кислородозависимостью в возрасте 28 суток жизни и старше, дыхательной недостаточностью, бронхообструктивным синдромом, рентгенографическими изменениями и характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка.

Причиной БЛД чаще являются жесткие режимы искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода и/или высокого давления на вдохе. Развивается обычно при лечении тяжелого синдрома дыхательных расстройств [7, 24, 25]. Есть данные о наследственной предрасположенности к БЛД [26].

В основе заболевания лежит нарушение архитектоники легочной ткани и, часто, бронхиальная гиперреактивность [27, 28, 29]. Патоморфологические процессы развиваются в первые дни жизни в виде интерстициального отека с гиалиновыми мембранами, ателектазов, чередующихся с участками эмфиземы. В последующие 15–20 дней развивается метаплазия и гиперплазия эпителия и мышечного слоя мелких бронхов, что приводит к прогрессирующей атрофии альвеолярной паренхимы. На втором месяце процесс завершается массивным фиброзом с деструкцией альвеол, формированием буллезных участков в легком, редукцией кровотока, часто и правожелудочковой недостаточностью. Нарушение газообмена в легком может приводить к необходимости длительной ИВЛ [26].

Клинически проявляется гипоксемией, дыхательной не-

достаточностью, симптомами бронхиальной обструкции; рентгенологически выявляются обычно грубые изменения в виде фиброза, кист, изменений прозрачности легочной ткани, деформаций бронхов [27, 29].

**Возрастная динамика.** У большинства детей, даже с тяжелыми формами бронхолегочной дисплазии, имеется тенденция к улучшению со временем. К пятилетнему возрасту функциональное состояние дыхательной системы становится сопоставимым с развитием дыхательной системы у их сверстников. [28]. В раннем возрасте отмечаются признаки обструкции мелких бронхов [29]. У многих детей течение заболевания осложняется гиперреактивностью дыхательных путей, что приводит к необходимости их госпитализации при острых вирусных заболеваниях и относит детей к группе риска по развитию астмы [29]. Долгосрочный прогноз затруднен, поскольку больные, у которых данная патология впервые была выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли только периода полового созревания.

### Интерстициальные заболевания легких

Из этой группы заболеваний интерес представляет хронический вариант течения гиперчувствительного пневмонита (экзогенный аллергический альвеолит).

Экзогенный аллергический альвеолит представляет собой заболевание иммунопатологического характера, вызванное вдыханием органической пыли, содержащей различные антигены, и проявляющееся диффузным поражением альвеолярной и интерстициальной ткани легкого с последующим развитием пневмофиброза [23, 30–33]. Течение заболевания характеризуется кашлем, диффузными крепитирующими и мелкопузырчатыми хрипами, одышкой, рестриктивными и обструктивными нарушениями вентиляции. Обязательно указание на контакт

с источником причинно-значимого аллергена. Рентгенологически характеризуется диффузными инфильтративными и интерстициальными изменениями [35, 36].

**Возрастная динамика.** Заболевание чаще выявляется у детей школьного возраста и характеризуется медленно прогрессирующим течением. Применение современных методов терапии позволяет добиться длительной ремиссии [31].

Прочие варианты альвеолитов могут либо излечиваться в детском возрасте (острый экзогенный аллергический альвеолит), либо имеют быстро прогрессирующее течение с неблагоприятным прогнозом (идиопатический фиброзирующий альвеолит) [31, 32].

### Дефицит альфа-1-антитрипсина

Альфа-1-антитрипсин (А-1-АТ) является белком, продуцируемым клетками печени. Его основная функция – блокирующее действие по отношению к ферменту эластазе, продуцируемой лейкоцитами для уничтожения микроорганизмов и мельчайших ингалированных частиц. А-1-АТ инактивирует избыток эластазы, и при его отсутствии эластаза оказывает повреждающее действие на альвеолярные структуры легких, вызывая развитие эмфиземы [72]. Идентифицировано 24 варианта молекулы А-1-АТ, которые кодируются серией ко-доминантных аллелей, обозначаемой как система Pi. Большинство (90%) людей гомозиготны по гену M (фенотип PiM.), 2-3% – PiMZ, 3-5% – PiMS (т.е. гетерозиготны по гену M) и обеспечивают нормальное содержание А-1-АТ в сыворотке крови (20–53 mmol/L или 150–350 mg/dL). Наиболее часто дефицит А-1-АТ связан с аллелью Z или гомозиготами PiZ (ZZ). Содержание А-1-АТ у этих больных составляет 10-15% от нормы. Концентрация А-1-АТ выше 11 mmol/L считается защитной. Эмфизема развивается, если уровень А-1-АТ ниже 9 mmol/L. Другие генотипы связаны с аллелями PiSZ, PiZ/Null и

PiNull [37]. Сообщается о роли дефицита А-1-АТ в патогенезе ХОБЛ [1, 2]. Для заболевания характерно формирование панлобулярной эмфиземы. Дефицит А-1-АТ обычно начинает проявляться в возрасте 35-40 лет умеренной одышкой, повышением прозрачности легочных полей (особенно нижних участков) и необратимыми обструктивными изменениями. Со временем эмфизема усиливается, развиваются признаки хронического бронхита; курение и повторные легочные инфекции ускоряют процесс [37]. У подростков описаны случаи прогрессирующей эмфиземы, но у маленьких детей болезнь не выявляет специфических черт: острые респираторные заболевания у них могут протекать с обструктивным синдромом или по типу рецидивирующего бронхита. Вопрос о дефиците А-1-АТ возникает у детей с выраженной диффузной эмфиземой на рентгенограмме, стойкой обструкцией и нарушением легочного кровотока. Обеднение кровотока в участках легких может быть первым проявлением заболевания, описаны и повторные пневмонии с быстрым формированием буллезной эмфиземы.

### Синдром цилиарной дискинезии

В основе заболевания лежит наследственный дефект цилиарного эпителия – отсутствие динеиновых ручек и дислокация внутренних структур в ресничках цилиарного эпителия [38, 39, 40]. Следствием этого является застой секрета в дыхательных путях, инфицирование и формирование хронического воспалительного процесса. Дисфункция цилиарного эпителия может сочетаться с неподвижностью сперматозоидов у мужчин и нарушением функций эпителия фаллопиевых труб у женщин. Синдром Картагенера (обратное расположение внутренних органов, хронический синусит и бронхоэктазы) является частным случаем синдрома цилиарной дискинезии. Клинические проявления возникают обычно в ран-

нем возрасте. После повторных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхитов и пневмоний выявляются признаки хронического бронхолегочного процесса. Типично также упорное, трудно поддающееся лечению поражение носоглотки (хронический синусит, ринит, аденоидит). У части больных формируется деформация грудной клетки и изменения концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». Основным типом легочных изменений является ограниченный пневмосклероз с деформацией бронхов, чаще двусторонний. Характерен распространенный гнойный эндо-бронхит, имеющий упорное течение. У больных с синдромом Картагенера описаны и другие пороки (сердца, почек), а также гипофункция эндокринных желез [40].

Цилиарная дискинезия в отсутствие обратного расположения органов также проявляется повторными бронхитами и пневмониями, развитием хронического бронхита, но у многих больных грубой патологии легких не развивается, что, очевидно, связано с меньшей степенью дисфункции ресничек. Диагноз подтверждается электронной микроскопией биоптата слизистой оболочки носа или бронхов, а также исследованием подвижности ресничек в фазово-контрастном микроскопе.

У больных с синдромом дисфункции цилиарного эпителия с возрастом отмечается положительная динамика течения болезни, хотя признаки хронического бронхита и хронического синусита сохраняются. У больных с синдромом Картагенера, при недостаточно эффективной терапии, возможно развитие распространенных пневмосклеротических изменений в легких и формирование легочного сердца.

Следует отметить, что ряд наследственных заболеваний, таких как муковисцидоз, иммунодефицитные состояния, протекают с хроническим поражением легких. Однако эти заболевания, как правило, манифестируют в раннем



детском возрасте, протекают с гнойным эндобронхитом и дыхательной недостаточностью. Прогноз этих заболеваний серьезен.

Среди основных причин ХОБЛ упоминаются факторы внешней среды. Эти же причины способствуют формированию хронических болезней легких у детей и подростков. Во-первых, это курение табака. По данным МЗиСР РФ в 7-8 классах систематически курят 8-12 процентов школьников. К 11 классу школы уже курит около половины мальчиков и четверть девочек [41]. В Москве (данные 2000 г.) 36,9% подростков начинают курить в возрасте до 13 лет. Пробовали курить 79,9% юношей и 73,7% девушек и систематически курят 52% учащихся 11 классов. Более 60% некурящих как минимум час в неделю вынуждены вдыхать окружающий табачный дым [42]. Пассивное курение в 2-3 раза повышает респираторную заболеваемость детей раннего возраста и, в частности, рецидивирующими бронхитами. При этом имеется прямая зависимость заболеваемости от числа выкуриваемых родителями сигарет [41, 43].

Загрязнение воздуха промышленными выбросами неблагоприятно сказывается на функции органов дыхания. Основными загрязняющими факторами являются пылевые частицы и газы (SO<sub>2</sub>, окислы азота, фенолы и другие органические вещества), раздражающие слизистые оболочки [43].

Кратковременные пики выбросов при неблагоприятных метеоусловиях ведут к увеличению числа бронхитов и ларингитов, обструктивных эпизодов у детей с астмой, наблюдаемому в течение нескольких последующих дней.

При длительном воздействии происходит снижение функциональных показателей дыхания, повышение реактивности бронхов. В зонах промышленного загрязнения атмосферного воздуха высок процент часто болеющих детей и частота рецидивирующих бронхитов, в т.ч. обструктивных, что осо-

бенно выражено у дошкольников. Распространенность этих видов патологии в школьном возрасте снижается, но у большого процента школьников скоростные показатели ФВД остаются сниженными на 10-20%. Это снижение тем более выражено, чем больше срок проживания ребенка в загазованной зоне. У детей практически не бывает специфических пылевых заболеваний (силикоз, асбестоз и т. д.) [43, 44, 45].

В микрорайонах, примыкающих к предприятиям, выбросы которых содержат органическую пыль (споры плесневых грибов, пух и перья, муку, древесную и соломенную пыль), растет число аллергических заболеваний (астма, альвеолит). Усиление аллергизации отмечается и в зонах вблизи бензоколонок. Сильно загрязняет воздух открытый огонь, прежде всего кухонные газовые плиты, особенно при недостаточной вентиляции; концентрация окислов азота в кухне с газовой плитой может достигать высокого уровня; респираторная заболеваемость детей, живущих в квартирах с газовыми плитами, выше, чем в квартирах с электрическими [44]. Jedrychowski W. et al. [46] пытались определить, как влияет качество воздуха в помещении в постнатальном периоде на функцию легких у школьников. Исследовав 1096 детей, авторы выяснили, что снижение показателей функции внешнего дыхания может быть связано с загрязнением воздуха в жилых помещениях при использовании печного отопления и длительным пребыванием детей в экологически неблагоприятных условиях.

Известно, что низкий социально-экономический статус приводит к повышенной респираторной заболеваемости [44]. Но в нашей стране такие систематические исследования пока не проводятся.

### Заключение

Таким образом, ни одно из хронических заболеваний легких,

возникающих в детском возрасте, не является аналогом ХОБЛ у взрослых в том понимании, которое соответствует этой нозологической форме в настоящее время. Но целый ряд болезней и факторов внешней среды может способствовать возникновению этого заболевания. Роль подобных состояний в патогенезе ХОБЛ заслуживает дальнейшего изучения.

Какие возможности профилактики ХОБЛ уже в детском возрасте?

В первую очередь, это профилактика курения у детей и подростков. Необходим ряд мероприятий, которые помогли бы снизить количество курящих подростков, обеспечили профилактику пассивного курения детей и курения беременных женщин.

Профилактика респираторных инфекций, таких как респираторный синцитиальный вирус, аденовирусная, приведет к снижению частоты хронических бронхолитов, которые могут являться одной из причин формирования ХОБЛ. Использование методов иммунизации детского населения поможет снизить заболеваемость этими инфекциями.

Совершенствование системы выхаживания недоношенных детей, использование щадящих методов ИВЛ снизит частоту бронхолегочной дисплазии.

Лучший способ предотвращения ХОБЛ лежит в оптимизации антенатального состояния плода путем предотвращения курения матери и его влияния как на плацентарную функцию, так и на эмбриональный рост дыхательных путей; а также ограничение послеродовых воздействий, которые могут вызывать бронхообструкцию, таких как вирусные инфекции, неблагоприятная экология внешней среды и жилища.

Перспективным является исследование генетической предрасположенности к формированию бронхообструктивного синдрома.

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 08/2011*

# Особенности муколитической терапии кашля у детей



**Измайлова С.Х.**

Кафедра амбулаторно-поликлинической педиатрии

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

На сегодняшний день одной из актуальных проблем заболеваний детей остаются респираторные заболевания верхних дыхательных путей. Респираторные заболевания составляют наибольший удельный вес в структуре острой инфекционной патологии у детей [1]. Именно верхние дыхательные пути являются барьером и входными воротами для патогенных микроорганизмов. Барьерная функция дыхательных путей осуществляется за счет естественной защиты организма. Кашель является одним из вспомогательных механизмов очищения респираторного тракта [2].

При заболеваниях верхних дыхательных путей (рините, синусите, аденоидите, гранулезном фарингите) кашель связан с раздражением кашлевых рецепторов придаточных пазух носа и гортани. При этом нередко выражено затруднение носового дыхания со стеканием слизистогнойного отделяемого по задней стенке глотки [3]. У больных с аллергическим ринитом слизистая оболочка бледная, отечная, сочетается с зудом, ринитом, чиханием [4]. Нередко проявляются другие аллергические проявления. Навязчивый кашель характерен для гранулезного фарингита, хламидийной и микоплазменной инфекции, аллергического поражения бронхолегочной системы, в том числе бронхиальной астмы.

При ларингите, истинном и ложном крупе кашель может быть одним из первых симптомов этих заболеваний. При этом он обычно сухой либо грубый (лающий). Часто кашель сочетается с осиплостью и реже с афонией, которые возникают в результате резкого отека голосовых связок и подслизистых пространств гортани.

Кашель в начальном периоде острого бронхита и трахеобронхита обычно сухой и навязчивый. При трахеобронхите он может сопровождаться чувством давления или болями за грудиной. На второй неделе болезни кашель при этих заболеваниях, как правило, становится продуктивным, появляется тенденция к уменьшению его интенсивности и частоты.

При обструктивных бронхитах кашель в начале заболевания также может быть сухим, а затем постепенно становится влажным. Продолжительность и интенсивность его зависят от этиологии и характера воспалительного процесса. Длительно сохраняющийся кашель требует исключения не только заболеваний инфекционно-воспалительного генеза, но и таких состояний, как инородное тело и аспирация.

Кашель при пневмонии часто отрывистый, болезненный на фоне локальных влажных мелкопузырчатых хрипов, крепитации в легких и притупления перкуторного звука над областью воспаления [5]. При плевропневмонии кашель сопровождается

локальной болезненностью в зоне инфильтрации.

Кашель является постоянным симптомом хронического бронхита и бронхоэктатической болезни (БЭБ), легочной формы муковисцидоза, бронхиальной астмы [6]. Он является одним из постоянных признаков пороков развития трахеи и бронхов. К группе таких пороков относятся синдром Мунье-Куна (трахеобронходилатация), трахеобронхомаляция, бронхомаляция, синдром Вильямса-Кемпбела. В случае аспирации инородного тела типичен внезапно развившийся приступ кашля. Однако не всегда удается четко определить время его возникновения, и в случае длительного продолжения кашля ребенок нуждается в дополнительном обследовании. Измененные физикальные данные в легких и рентгенологические признаки дают основание практикующему врачу заподозрить инородное тело и провести соответствующее эндоскопическое исследование.

Причиной длительного приступообразного изнуряющего кашля не только у детей, но и у



взрослых может быть коклюш. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни кашель возникает преимущественно ночью и сочетается с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта: с жалобами на боли в животе, изжогу, отрыжку [7].

В физиологических условиях кашель играет вспомогательную роль в процессах очищения дыхательных путей и обычно отмечается крайне редко. Поэтому возникновение у ребенка кашля должно рассматриваться как проявление недостаточности физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева. При этом появление кашля свидетельствует о компенсаторном включении сложного защитного рефлекса, направленного на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета. В этих случаях кашель чаще связывают с патологическими изменениями в респираторном тракте.

Кашель – наиболее частый и в подавляющем большинстве случаев обязательный симптом при различных заболеваниях органов дыхания. Подробная клиническая характеристика проявлений кашля в комплексе с анамнезом, физикальными данными и результатами дополнительных лабораторно-инструментальных обследований значительно облегчает диагностический поиск. Анализ таких характеристик кашля, как частота, интенсивность, тембр, периодичность, болезненность, продуктивность, характер мокроты в подавляющем большинстве случаев позволяет клинически определить локализацию и характер патологического процесса, а также очертить круг наиболее вероятных заболеваний, а значит, и своевременно назначить адекватную терапию.

Большинство детей осматриваются педиатром первично в связи с подъемом температу-

ры тела, отеком слизистой оболочки носа и непродуктивным навязчивым кашлем, нарушающим сон и питание в раннем возрасте. При адекватном лечении кашель становится более влажным и через 2-3 недели состояние больного полностью восстанавливается.

Все препараты, влияющие на кашель, можно разделить на 3 основные группы: противокашлевые, муколитические, отхаркивающие.

Муколитические препараты – лекарственные средства, разжижающие мокроту в результате прямого воздействия активно действующих компонентов на трахеобронхиальный секрет и слизистые респираторного тракта. К ним относятся ацетилцистеин (АЦЦ), месна, карбоцистеин, бромгексин, амброксол.

Показания к назначению муколитиков: острые и хронические заболевания дыхательных путей, связанные с нарушением элиминации секрета (бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, ателектазы легких, синусит, трахеит, пневмония, бронхиальная астма и др.); муковисцидоз; при уходе за трахеостомой; при подготовке к бронхографии; в послеоперационном периоде по поводу легочной патологии; синдром дыхательных расстройств у новорожденных и взрослых. Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми препаратами.

Поиск муколитических препаратов в лечении бронхолегочных заболеваний остается актуальной проблемой в медицинской практике. Цель применения препаратов одна – добиться того, чтобы кашель из сухого стал влажным и откашливалась мокрота.

Самыми частыми заболеваниями являются болезни дыхательных путей, в дистальных отделах дыхательных путей оседают до 70% ингалированных частиц диаметром до 5 мкм, в

том числе и многие бактериальные клетки. Независимо от этиологии болезни – вирусной, бактериальной, аллергической, токсической на слизистой оболочке бронхиального дерева идет воспаление. В результате развивается бронхолитический синдром, проявляющийся кашлем и отхождением мокроты, а также бронхообструктивный синдром, являющийся клиническим проявлением воспаления слизистой трахеобронхиального дерева.

Воспаление слизистой оболочки бронха сопровождается гиперсекрецией слизи, нарушением функции цилиарного эпителия, различной степени спастическим состоянием гладких мышц бронхов. Это нарушает функцию очищения бронхов и вызывает кашель, обструкцию, доминирующие в клинической картине.

При любом кашле происходит изменение мерцательного эпителия. Состав слизи меняется количественно. Если она становится сухой и ее мало (что может стать причиной местного воспаления и раздражения), то стенки дыхательных путей остаются незащищенными от раздражающего воздействия посторонних частиц, которые задерживаясь в слизи, делают ее неэффективной.

Разжижение мокроты является важным этапом в лечении бронхитов. Наиболее оправдано при этом применение препаратов, облегчающих образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости, изменяющих химизм мукополисахаридов мокроты, повышающих синтез, секрецию и блокирующих распад сурфактанта, уменьшая тем самым адгезивность бронхиального секрета, восстанавливая работу ресничек мерцательного эпителия.

К таким препаратам относится Амбросан, ингибирующий свободно-радикальные процессы продуктов метабо-



#### Показания к применению

- Острый и хронический бронхит
- Трахеит, ларингит, фарингит
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты

#### Способ применения и дозы

##### Таблетки

Внутрь, во время приема пищи, с небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают - по 1 таб X 3 раза в сутки в первые 2-3 дня, затем по 1 таб X 2 раза в сутки или по 1/2 таб X 3 раза в сутки, детям 6-12 лет - по 1/2 таб X 2-3 раза в сутки. Не рекомендуется применять без врачебного назначения более чем в течение 4-5 дней.

##### Капли

Взрослым и детям старше 12 лет назначают: 30 мг (4 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 140 капель 3 раза в день. Детям от 6 до 12 лет: 15 мг (2 мл раствора) 2-3 раза в день, т.е. 70 капель 2-3 раза в день. Детям от 2 до 6 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 3 раза в день, т.е. 35 капель 3 раза в день. Детям до 2 лет: 7,5 мг (1 мл раствора) 2 раза в день, т.е. 35 капель 2 раза в день. Длительность лечения препаратом Амбросан капли определяется индивидуально в зависимости от показаний и характера заболеваний.

## АМБРОСАН® - средство от кашля

Амброксол

Теперь и в каплях

#### Побочное действие

Обычно хорошо переносится

Редко: аллергическая реакция, диарея, сухость во рту и дыхательных путях, экзантемы, дисурия

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения

I триместр беременности и период лактации

Таблетки детям до 6 лет

#### Особые указания

Беременная и кормящая грудью женщина может употреблять препарат только по рекомендации врача

#### Условия отпуска из аптек

Без рецепта

#### Перед применением

ознакомьтесь с инструкцией по применению



**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в Р.К. TOO "PRO.MED.CS"  
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9  
Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационные удостоверения РК: ЛС-5-№014902 от 02.12.2009  
РК: ЛС-№003302 от 30.05.2011 РК: ЛС-№014903 от 02.12.2009  
Разрешение на рекламу № 3446 от 24.05.2012



лизма арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления. Амбросан обладает иммуномодулирующим действием, способствует усилению местного иммунитета, повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А.

Амбросан является метаболитом бромгексина. Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизо-сом из клеток Кларка, снижает вязкость мокроты, повышает двигательную активность мерцательного эпителия, усиливает мукоцилиарный транспорт. Применение Амбросана достоверно сокращает продолжительность кашлевого периода. На фоне терапии Амбросаном отмечается быстрая трансформация сухого кашля во влажный, кашель становится более продуктивным, улучшается санация трахеобронхиального дерева, что свидетельствует о способности препарата улучшать мукоцилиарный клиренс и уменьшать застой секрета в терминальных отделах респираторного тракта. Муколитический эффект Амбросана обусловлен действием активного вещества амброксола на бронхиальный секрет.

Важной особенностью амброксола является его способность увеличивать содержание

сурфактанта в легких, блокируя распад и усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2 типа. Оказывая положительное влияние на сурфактант, амброксол опосредованно повышает мукоцилиарный транспорт и в сочетании с усилением секреции гликопротеидов дает выраженный отхаркивающий эффект.

Амбросан применяют при острых бронхитах, хронических бронхитах в стадии обострения, бронхиальной астме с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатической болезни.

Препарат необходимо применять внутрь во время приема пищи с небольшим количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают: 30 мг – 4 мл раствора 3 раза в день.

Детям от 6 до 12 лет: 15 мг – 2 мл раствора 2–3 раза в день.

Детям от 2 до 6 лет: 7,5 мг – 1 мл раствора 3 раза в день.

Детям до 2 лет: 7,5 мг – 1 мл раствора 2 раза в день.

Препарат выпускается в виде раствора прозрачного, бесцветного, слегка желтого цвета для приема внутрь во флаконе из темного стекла 50 мл и 100 мл.

При применении Амбросана возможны нежелательные реакции в виде: сухости во рту, головных болей, нарушении ЖКТ, аллергических реакций, соот-

ветственно Амбросан нельзя применять при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, повышенной чувствительности, беременности в первом триместре и лактации.

При одновременном применении амброксола с антибактериальными средствами (ампициллином, амоксициллином и др.), эффект последних может усиливаться, т.к. повышается их концентрация в крови и тканях легких, что может сократить сроки лечения. Комбинация амброксола с противокашлевыми средствами приводит к угнетению кашлевого рефлекса, вследствие чего происходит скопление секрета и затруднение отхождения мокроты.

Длительность лечения препаратом Амбросан капли определяется индивидуально в зависимости от показаний и характера заболеваний.

Назначение Амбросана позволяет уменьшить явления воспаления слизистой бронхов раньше, чем оно приведет к необратимым изменениям.

Таким образом, применение препарата Амбросан в комплексном лечении бронхитов в терапевтической практике является эффективным, безопасным и предпочтительным для большинства пациентов.

#### Список литературы

1. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. М., 1999 г.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитики и отхаркивающие средства. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. – М. – 2004 г.
3. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста/под ред. Г.А. Самсыгиной. – М., 2006. С. 279.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика/Научно-практическая программа Союза педиатров России. – М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
5. Гепле Н.А., Снегоцкая М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. Consilium Medicum, приложение «Педиатрия». – №2. – 2006. – с. 19-22.
6. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Руководство для врачей. – Рязань, 2002. – 104 с.
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. Пособие для врачей. – М.: Посад, 2000. – 53 с.

# Вегетарианство у детей: педиатрические и неврологические аспекты

Студеникин В.М., Турсунхужаева С.Ш., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Шелковский В.И.  
ФГБУ НЦЗД РАМН, г. Москва

**Вегетарианство (vegetarianism) – отказ от употребления в пищу мяса и/или молока и яиц с усиленным потреблением в качестве источников энергии и нутриентов пищи растительного происхождения (овощи, фрукты, ягоды, орехи, зерновые культуры и т.д.). Вегетарианство, как одна из разновидностей построения рациона питания, известно уже давно. По данным D. Wasserman (2001), в мире примерно 2% совершеннолетних индивидов являются вегетарианцами [1]. В Индии от 20% до 40% всего населения придерживаются вегетарианства. Распространенность вегетарианства среди детей неизвестна.**

До появления термина «вегетарианство» диета, основанная на потреблении исключительно растительной пищи, называлась «индийской» или «пифагорейской». В России вегетарианское движение появилось в начале 20-го века, а первое Вегетарианское общество возникло в Санкт-Петербурге в 1901 году.

На протяжении многих лет не прекращаются дискуссии относительно положительных и негативных эффектов питания, лишённого нутриентов животного происхождения, особенно в детском возрасте [2].

## Разновидности вегетарианства

Условная классификация различных вариантов вегетарианства может быть представлена следующим образом:

1) Полувегетарианство (semi-vegetarianism): частое употребление в пищу мяса (не красного), то есть рыбы или птицы (обычно имеются индивидуальные предпочтения).

2) Лакто-ово-вегетарианство (lacto-ovo-vegetarianism): отказ от мяса, рыбы и морепродуктов, но употребление в пищу яиц, молока

и меда.

3) Лактовегетарианство (lactovegetarianism): отказ от мяса, рыбы и морепродуктов, яиц, но употребление в пищу молока и меда.

4) Полное вегетарианство/веганство (total vegetarianism, veganism: non lacto-ovo-vegetarianism): отказ от употребления в пищу мяса, рыбы и морепродуктов, яиц и молока. Мед иногда используется представителями веганства в качестве допустимого продукта питания.

Вариантами полувегетарианства являются пескетарианство, поллотарианство и флекситарианизм. Пескетарианство (pescetarianism) – вариант полувегетарианства, предусматривающий отказ от употребления красного мяса, но использование в диете рыбы. Поллотарианство (pollotarianism) – вариант полувегетарианства, предусматривающий отказ от употребления красного мяса при сохранении потребления в пищу мяса курицы и других птиц. Флекситарианство или флекситарианизм (flexitarianism) – это вариант полувегетарианства, характеризующийся умеренным или крайне

редким употреблением в пищу мяса, птицы, рыбы и/или морепродуктов.

Кроме того, существуют также сыроедение и фрутарианство, которые в ряде случаев имеют прямое отношение к вегетарианству. Так, сыроеды употребляют только сырую пищу и/или продукты питания, прошедшие чрезвычайно непродолжительную термическую обработку. В свою очередь, фрутарианцы употребляют в пищу сырые плоды растений (фрукты, ягоды), а также орехи и семена. Фрутарианство (fruitarianism), то есть фруктоедение, – это наиболее строгое направление сыроедения. В фрутарианстве к фруктам условно относятся не только собственно фрукты (яблоки, груши, апельсины и др.), но и другие плоды цветущих растений (орехи, ягоды, семена, стручковые перцы, помидоры, огурцы, тыква, фасоль, горошек, оливки и т.д.). Существуют различные течения фрутарианства; некоторые фрутарианцы едят только то, что падает с дерева, другие – только биологически чистые плоды. Зерновые культуры к употреблению в пищу фрутарианцам запрещены, по-



сколько их собирают, срезая растения.

Диета, которой могут придерживаться российские подростки-кришнаиты (последователи ведической мантры Харе Кришна), в целом соответствует концепции лактовегетарианства, но с упором на натуральные и не прошедшие предварительной обработки продукты питания. Последователи растафарианства (в России их называют растаманами) в ортодоксальном варианте избегают потребления всех продуктов животного происхождения, а также алкоголя и консервированной пищи. Их рационы питания представлены органическими продуктами, не содержащими синтетических химических веществ. Некоторые растафарианцы (не все) пьют молоко и потребляют другие молочные продукты. У йогов вегетарианство в целом соответствует лакто-ово-вегетарианству, но при этом особое внимание уделяется натуральным и не прошедшим промышленную обработку продуктам питания.

Существуют и макробактериальные диеты (macrobiotic diets), то есть рационы питания, не обязательно являющиеся вегетарианскими (они могут включать пищу животного происхождения), но основанные преимущественно на зерновых продуктах и овощах.

### Причины вегетарианства

Среди причин выбора вегетарианских диет в качестве основного или постоянного источника нутриентов и пищевой энергии фигурируют различные аспекты: этические (непричинение страданий животным и т.д.), медицинские (профилактика острых и хронических заболеваний), религиозные (индуизм, буддизм, джайнизм, растафарианство и др.), экономические (отсутствие материальных затрат на мясопродукты и т.д.), экологические (сохранение поголовья живот-

ных – как части окружающей среды) и др.

В исследовании A. Wormsley и G. Skrzypiec (1998) подростки-вегетарианцы (преимущественно представительницы женского пола) в качестве причин выбора рационов питания на основе продуктов растительного происхождения назвали медицинские (забота о собственном здоровье), этические (забота о животных) и экологические (сохранение фауны) [3].

### Отношение медицинской общественности к вегетарианству

По мнению одних специалистов дети и вегетарианство несовместимы, другие считают режимы питания, основанные исключительно или преимущественно на пище растительного происхождения, не только пригодными, но и полезными для детей. К числу сторонников последней концепции, в частности, относятся G. Hodgkin (2005), M. Renda и P. Fischer (2009), W.J. Craig (2009) и M. Amit (2010) [4-7]. Их мнение поддерживают Американская диетическая ассоциация (2009), Ассоциация диетологов Канады (2003), Британский институт питания (2005), Диетическая ассоциация Австралии (2001) и Диетическая ассоциация Новой Зеландии (2000). Швейцарское ведомство здоровья (2008) признает полноценность правильно спланированной вегетарианской диеты, но предостерегает относительно строгого вегетарианства в детском возрасте; представители Британского института питания (2005) считают сыроедение и макробактериальные диеты неприемлемыми для детей. По данным Википедии, Федеральная служба по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека РФ не считает вегетарианство допустимым для детей («использовать только при назначении медицинским работником по показаниям»).

### Нутритивные проблемы вегетарианства

Отличительной чертой вегетарианских диет является высокое содержание углеводов, пищевой клетчатки, омега-6 жирных кислот, витамина Е, фолиевой кислоты, витамина С, каротиноидов и магния (Mg). Одновременно подобные диеты характеризуются низким содержанием белков, насыщенных жиров, длинноцепочечных омега-3 жирных кислот, витамина B<sub>12</sub>, ретинола, витамина D, кальция (Ca), цинка (Zn) и (иногда) железа (Fe).

Вегетарианские диеты, включающие молочные продукты и яйца, обычно не несут риска развития у детей нутриентной недостаточности. Поскольку в вегетарианских рационах питания не всегда представлены упомянутые группы продуктов, исключительно растительные диеты могут быть дефицитными по тем или иным пищевым веществам.

**Энергия.** Низкая энергетическая плотность, свойственная большинству продуктов питания, используемых в вегетарианском рационе, может сопровождаться недостаточным потреблением калорий. Поэтому дети раннего возраста нуждаются в более частых кормлениях, так как не в состоянии потребить сразу большое количество пищи.

**Белок.** Источники пищевого белка при вегетарианских диетах не всегда способны обеспечить адекватный набор аминокислот, необходимых для полноценного функционирования различных систем организма. Проблемы белковой/аминокислотной обеспеченности вегетарианцев различного возраста рассматривают P.B. Acosta (1988), M.A. Kniskern и C.S. Johnston (2011) [8, 9].

Если потребность в белке сравнительно легко удовлетворить в составе лакто-ово-вегетарианских и даже веганских рационов питания, то при использовании макробактериальных



диет и фрутарианстве все не так просто. Последователи макробiotических диет и фрутарианства имеют повышенный риск развития белковой недостаточности, что приводит к выраженному отставанию в физическом развитии и сопутствующей неврологической дисфункции.

Приемлемое потребление белка с адекватной представленностью аминокислот, необходимых детскому организму, может быть достигнуто только при использовании широкого ассортимента пищи растительного происхождения в течение дня.

#### **Минеральные вещества.**

Пищевые волокна и ряд других субстанций, содержащихся в растительной пище, препятствуют адекватной абсорбции Fe и Zn, поэтому поступление этих микронутриентов следует контролировать и (при необходимости) дотировать.

Хотя представленность Fe в вегетарианских диетах сопоставима с таковой в невегетарианских рационах питания, био-

доступность Fe снижена за счет отсутствия гемной формы элемента. Поэтому у вегетарианцев обычно снижены показатели содержания ферритина в сыворотке крови, а также гемоглобина. В то же время вегетарианские диеты содержат большое количество негемного железа, а также таких усилителей его абсорбции, как аскорбиновая кислота. Утилизации негемного Fe могут существенно препятствовать фитаты, Са, пищевая клетчатка и другие ингредиенты растительной пищи. В этой связи в ряде случаев вегетарианцам показана дотация солей Fe и витамина С.

Усвоению Zn препятствуют фитаты (солевые формы фитиновой кислоты: инозитол гексафосфат) растительной пищи, что сопровождается недостаточным потреблением этого микроэлемента. Дотация Zn позволяет решить эту проблему. Для повышения усвояемости Zn при следовании вегетарианским диетам рекомендуется вымачивание и проращивание бобовых и зерно-

вых культур, а также семян (способствующее уменьшению содержания фитатов).

Еще одним «проблемным» микронутриентом среди минеральных веществ является Са. Вегетарианские диеты, не исключающие потребление молока и молочных продуктов, обеспечивают достаточное количество пищевого Са. Этот макроэлемент также сравнительно обильно представлен в соевом молоке (с дотацией Са на этапе промышленного производства). Са с относительно высоким уровнем усвояемости имеется в зеленых овощах с низким содержанием оксалатов (брокколи, листовая капуста и т.д.). При необходимости используется дотация солей Са с учетом его биодоступности.

#### **Липиды и жирные кислоты.**

Пища растительного происхождения обеспечивает организм альфа-линоленовой кислотой, но не длинноцепочечными омега-3 жирными кислотами (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой). Т.А. Sanders (2009) указывает, что



уровни содержания указанных длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в крови у вегетарианцев снижены (в большей степени у веганов, чем у лакто-ово-вегетарианцев) [10]. Сравнительно высокое содержание линолевой кислоты в вегетарианской диете препятствует и снижает уровень конверсии альфа-линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую и докозагексаеновую. Адекватными пищевыми источниками альфа-линоленовой кислоты являются грецкие орехи, льняное семя, соевое, рапсовое, конопляное и льняное масла.

**Витамины.** В этой группе микронутриентов применительно к проблеме вегетарианства особенно актуальными представляются витамин D и витамин B<sub>12</sub>.

Витамин D, практически отсутствующий в растительной пище, в сравнительно небольших количествах представлен в яйцах и молочных продуктах. Витамин D обладает рядом важнейших функций в человеческом организме, поэтому детям-вегетарианцам необходима его регулярная дотация. Ценным пищевым источником витамина D считаются грибы (шампиньоны и др.), особенно подвергшиеся воздействию ультрафиолетового излучения.

Поскольку витамин B<sub>12</sub> отсутствует в пище растительного происхождения, вегетарианцам следует использовать его альтернативные источники (пищевые добавки, витаминные препараты), а неполным вегетарианцам – яйца, молоко и молочные продукты. Недостаточность цианокобаламина чревата серьезными последствиями для организма (мегалобластная анемия, фуникулярный миелоз и т.д.).

**Карнитин.** Поскольку карнитин содержится преимущественно в мясомолочных продуктах питания, дети-вегетарианцы, как указывают К.А. Lombard et al. (1989), подвержены риску развития карнитиновой недостаточности [11]. По данным М.Р. Fokkema et al. (2005), краткосрочная дотация L-карнитина не способствует

улучшению содержания в крови омега-3 жирных кислот у веганов и лакто-ово-вегетарианцев [12]. В этой связи необходимо предусмотреть регулярную дотацию L-карнитина.

**Креатин.** По данным D. Benton и R. Donohoe (2011), дотация креатина (20 г/сут в течение 5 дней) способствует улучшению показателей памяти у вегетарианцев [13].

T.J. Key и соавт. (2006) заключают, что нутритивный статус и состояние здоровья вегетарианцев не имеют существенных отличий и сопоставимы с таковыми у невегетарианцев [14]. Индивидам, являющимся последователями полного вегетарианства (веганство), следует помнить о возможном возникновении дефицита Ca, Zn, Fe и витамина D, а также о необходимости адекватной дотации этих микронутриентов.

### Лечебные вегетарианские диеты в невропедиатрии

В неврологии принципы вегетарианства получили определенное распространение при использовании с лечебной и/или профилактической целями. L.A. Bazzano (2002) указывает на снижение смертности от инсульта (на 42%) среди лиц, обильно и регулярно потребляющих фрукты и овощи [15]. M.F. McCarty (2001) считает, что полное вегетарианство (веганство) снижает риск развития паркинсонизма [16].

Есть данные, что вегетарианские диеты обеспечивают состояние «здорового настроения», то есть оказывают благоприятный эффект на эмоции индивидов.

Вегетарианство и ограниченное мясоедение считаются показанными при рассеянном склерозе (с профилактической и терапевтической целью).

М.С. Carrascosa Romero et al. (2003) описали положительный эффект вегетарианской диеты при глутаровой ацидурии (ацидемии) типа I [17]. Авторы называют используемый режим питания «полувегетарианской» диетой и под-

черкивают целесообразность ее применения в сочетании с дотацией витаминов на досимптоматическом этапе глутаровой ацидемии типа I.

Вегетарианская диета успешно используется при болезни Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия). Поскольку поступающая в организм медь (Cu), обеспечиваемая вегетарианскими диетами, биологически доступна в меньшей степени (примерно на 25%), чем при использовании обычных (смешанных) рационов питания, при описываемой патологии целесообразно потребление пищи неживотного происхождения. О применении вегетарианских диет при болезни Вильсона-Коновалова сообщают S.W. Ekvall и V.K. Ekvall (2005) [18]. Предполагается, что следование вегетарианской диете позволяет осуществлять адекватный контроль за содержанием Cu в организме.

K.A. Azad et al. (2000), K. Kaartinen et al. (2000) и M.S. Donaldson et al. (2001) представили опыт применения вегетарианских диет в лечении фибромиалгического синдрома [19-21].

G. Hodgkin и S. Maloney (2003) описали вегетарианский подход к построению рационов питания при нейрометаболической патологии (болезнь мочи с запахом кленового сиропа, галактоземия, фруктоземия и фенилкетонурия) [22]. G. Hodgkin (2005) упоминает вегетарианские варианты кетогенных диет для использования при лечении фармакорезистентных форм эпилепсии [4].

Существуют и другие болезни нервной системы, при которых принципы вегетарианства обладают терапевтическим эффектом.

### «Минусы» вегетарианства

Среди отрицательных явлений вегетарианства фигурируют белковая недостаточность, задержка физического развития, железодефицитная анемия, карнитиновая недостаточность, гиповитаминозы и/или витаминдефицитные состояния и т.д.

Ранее сообщалось о частых случаях витамин-Д-дефицитного рахита у детей-вегетарианцев. А. Agarwal и D. Gulati (2009) связывают состояние, именуемое ими «ранним нутритивным рахитом подростков», с вегетарианской диетой [23]. Описана системная недостаточность карнитина на фоне строгой вегетарианской диеты.

W. Cornejo et al. (2001) описали подострую сочетанную дегенерацию у ребенка, получающего строгую вегетарианскую диету (по религиозным причинам) [24]. Это состояние было вызвано дефици-

том витамина В<sub>12</sub> и выражалось в когнитивных расстройствах, наличии пирамидной симптоматики в нижних конечностях, поражении задних столбов спинного мозга, периферических моторных и сенсорных нарушениях. Об аналогичном состоянии в подростковом возрасте сообщают D.J. Licht et al. (2001) [25].

S. Ozturk et al. (2010) полагают, что Леонардо да Винчи (1452-1519) стал жертвой инсульта, поразившего его в результате строгого соблюдения вегетарианской диеты [26].

Выражая позицию Американ-

ской диетической ассоциации, W.J. Craig et al. (2009) отмечают, что «правильно спланированные вегетарианские диеты, включая полностью вегетарианские или веганские рационы питания, являются оздоравливающими, нутритивно адекватными, могут обеспечивать благоприятный эффект в профилактике и лечении определенных видов патологии» [27].

Только тщательно спланированные и хорошо сбалансированные вегетарианские диеты способны обеспечить нормальный рост и развитие детей.

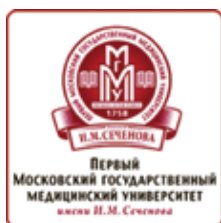
## Список литературы

1. Wasserman D. How many teens are vegetarian? How many kids don't eat meat. Results from a Vegetarian Resource Group Roper Poll // *Vegetarian J.* 2001, v. 20, p. 10.
2. Chisholm K. Vegetarian diets in children // *Adv. NPs PAs.* 2011, v. 2, p. 39–41.
3. Wormsley A. et al. Teenage vegetarianism: prevalence, social and cognitive contexts // *Appetite.* 1998, v. 30, p. 151–170.
4. Hodgkin G. Vegetarian diets for children. Ch. 8. In: *Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment*/Ekvall S. W., Ekvall V. K. (eds.). 2 nd ed. Oxford University Press. Oxford/New York. 2005. P. 78–81.
5. Craig W. J. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets // *Nutr. Clin. Pract.* 2010, v. 25, p. 613–620.
6. Renda M. et al. Vegetarian diets in children and adolescents // *Pediatr. Rev.* 2009, v. 30, e1–8.
7. Amit M. Vegetarian diets in children and adolescents // *Paediatr. Child Health.* 2010, v. 15, p. 303–314.
8. Acosta P. B. Availability of essential amino acids and nitrogen in vegan diets // *Am. J. Clin. Nutr.* 1988, v. 48, p. 868–874.
9. Kniskern M. A. et al. Protein dietary reference intakes may be inadequate for vegetarians if low amounts of animal protein are consumed // *Nutrition.* 2011, v. 27, p. 727–730.
10. Sanders T. A. DHA status of vegetarians // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2009, v. 81, p. 137–141.
11. Lombard K. A. et al. Carnitine status of lacto-ovovegetarians and strict vegetarian adults and children // *Am. J. Clin. Nutr.* 1989, v. 50, p. 301–316.
12. Fokkema M. R. et al. Short-term carnitine supplementation does not augment LCPomega-3 status of vegans and lacto-ovo-vegetarians // *J. Am. Coll. Nutr.* 2005, v. 24, p. 58–64.
13. Benton D. et al. The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores // *Br. J. Nutr.* 2011, v. 105, p. 1100–1105.
14. Key T. J. et al. Health effects of vegetarian and vegan diets // *Proc. Nutr. Soc.* 2006, v. 65, p. 35–41.
15. Bazzano L. A. et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in U. S. adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002, v. 76, p. 93–99.
16. McCarty M. F. Does a vegan diet reduce risk for Parkinson's disease? // *Med. Hypotheses.* 2001, v. 57, p. 318–323.
17. Carrascosa Romero M. C. et al. Dieta vegetatiana en aciduria glutarica tipo I // *An. Pediatr. (Barc).* 2003, v. 59, p. 117–121.
18. *Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment*/Ekvall S. W., Ekvall V. K. (eds.). 2 nd ed. Oxford University Press. Oxford/New York. 2005. 532 p.
19. Azad K. A. et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia // *Bangladesh Med. Res. Coun. Bull.* 2000, v. 26, p. 41–47.
20. Kaartinen K. et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms // *Scand. J. Rheumatol.* 2000, v. 29, p. 308–313.
21. Donaldson M. S. et al. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study // *BMC Complement. Altern. Med.* 2001, v. 1, p. 7.
22. Hodgkin G. et al. *The Loma Linda University diet manual: a handbook supporting vegetarian nutrition.* Loma Linda. LL Press. 2003.
23. Agarwal A. et al. Early adolescent nutritional rickets // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong).* 2009, v. 17, p. 340–345.
24. Cornejo W. et al. Degeneracion combinada subaguda. Descripcion de un caso en un nino vegetariano estricto // *Rev. Neurol.* 2001, v. 33, p. 1154–1157.
25. Licht D. J. et al. Reversible subacute combined degeneration of the spinal cord in a 14-year-old due to a strict vegan diet // *Clin. Pediatr. (Phila.).* 2001, v. 37, p. 413–415.
26. Ozturk S. et al. Leonardo Da Vinci and stroke — vegetarian diet as a possible cause // *Front. Neurol. Neurosci.* 2010, v. 27, p. 1–10.
27. Craig W. J. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets // *J. Am. Diet. Assoc.* 2009, v. 109, p. 1266–1282.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 6/2012



# Патогенетические основы повышения эффективности наружной терапии атопического дерматита у детей



Смирнова Г.И.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

За последние 40 лет распространенность аллергии во всем мире увеличилась в 3 раза и продолжает неуклонно нарастать. Рост заболеваемости аллергией непосредственно связан как с изменениями окружающей среды, так и образа жизни людей. Особенно тревожным является увеличение частоты аллергических болезней у детей. Поэтому в настоящее время разработан совместный проект Всемирной организации по аллергии (WAO) и Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и лечению аллергии [1]. Особое внимание уделяется атопическому дерматиту (АД), как одному из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии у детей [2].

АД представляет собой аллергическое генетически обусловленное воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, приводящее к повреждению всех слоев эпидермиса и клинически характеризующееся зудом, возрастной морфологией высыпаний, локализацией, стадийностью и склонностью к хроническому течению [3].

Начинаясь в раннем возрасте, АД быстро принимает хроническое рецидивирующее течение, вызывает огромные страдания у больного ребенка, значительно нарушает качество жизни и является экономическим, психологическим и социальным бременем как для самого пациента, так и для всех членов его семьи. Кроме того, АД является первым проявлением «аллергического марша» и значимым фактором риска развития бронхиальной астмы у детей [3, 4].

Поэтому своевременная диагностика и лечение наиболее ранних стадий АД скорее чем «ре-

агирующая» терапия в ответ на развитие выраженного обострения, может не только уменьшить степень тяжести обострения, но и модифицировать развитие АД и предупредить аллергический марш атопических болезней.

По современным представлениям АД – мультифакториальное заболевание, формирование которого тесно связано с генетическими дефектами и отрицательными влияниями неблагоприятных факторов внешней среды. Причем действие этих факторов определяет темпы развития АД особенно у детей раннего возраста [4].

Ведущим фактором риска развития АД у детей является прежде всего наследственная предрасположенность к аллергии (82%), которая проявляется системными механизмами наследования, связанными как с особенностями генетически запрограммированного иммунного ответа на антиген, так и с нарушениями генетического контроля продукции цито-

кинов, особенно интерлейкина-4 (ИЛ-4), что сопровождается повышением продукции IgE, специфической реакцией на определенный аллерген и генерализованной гиперчувствительностью [5].

Наследственно обусловлены также местные механизмы формирования АД, которые характеризуются большим накоплением клеток Лангерганса в коже больных детей, изменениями строения и распределения в эпидермисе этих клеток, увеличением числа высокоаффинных рецепторов на их мембранах и снижением роли в поддержании митотической активности кератиноцитов, что усиливает гиперпролиферативные процессы в эпидермисе. Генетически обусловлено также наличие значительного числа эозинофилов-«долгожителей», устойчивых к апоптозу, что способствует увеличению их циркуляции до 3 месяцев, хотя в норме они живут не более 1 месяца; одновременно выявляется также

наследственно детерминированная патология синтеза липидов, приводящая к дефициту церамидов и повышенной сухости кожи, нарушающей ее барьерную функцию [6].

В реализации наследственной предрасположенности к АД участвуют многочисленные триггеры и факторы внешней среды. Среди них особая роль принадлежит высокой антигенной нагрузке на плод (57%), связанной с патологическим течением беременности и родов, с нарушениями питания матери во время беременности и лактации; поздним прикладыванием к груди, с ранним искусственным вскармливанием, а также с ранним введением прикорма и продуктов, не соответствующих возрасту ребенка [4].

Большое значение, как факторы риска, имеют патология органов желудочно-кишечного тракта и особенно дисбиоз кишечника (89%), которые приводят к нарушениям пищеварительного барьера и повышенному всасыванию различных антигенов. Несомненна роль таких факторов, как частые вирусные и паразитарные инфекции и наличие очагов хронической инфекции у детей (56%) [3].

В возникновении АД существенное значение имеют также нарушения экологии среды обитания и микроокружения ребенка, которые могут усиливаться современными стандартами жизни. Следует подчеркнуть, что действие этих факторов проявляется в определенные возрастные периоды и сопровождается формированием различных форм АД у детей.

Среди причиннозначимых аллергенов при АД ведущая роль принадлежит пищевой аллергии, которая встречается практически у всех детей, особенно на первом году жизни (94-100% случаев). По существу, пищевая аллергия является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой путем перекрестных реакций формируется гиперчувствительность к другим

аллергенам. Как правило, после трех лет доминирующая роль пищевой аллергии уменьшается и возрастает значимость ингаляционных аллергенов – прежде всего бытовых (38%), эпидермальных (35%), пылевых аллергенов (32%), бактериальных (20%) [3, 4].

Бактериальная сенсibilизация, обусловленная наличием у детей очагов хронической инфекции, способствует гиперпродукции IgE и является причиной тяжелого течения АД. При АД установлена значимая роль золотистого стафилококка, который в 80-90% случаев является основным микроорганизмом, колонизирующим пораженные участки кожи при АД и выделяющим экзотоксины со свойствами суперантигенов, которые ингибируют апоптоз и стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что ускоряет хронизацию аллергического воспаления кожи [7, 8].

### Патогенез

В основе патогенеза АД лежат иммунные механизмы с ведущей ролью Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса. Причем клетки Лангерганса являются основными клетками, ответственными за IgE-опосредованное накопление аллергенов в коже и их презентацию Т-лимфоцитам. Их количество у больных АД значительно выше, чем у здоровых. В этом видят одну из главных причин преимущественного поражения кожи при АД. Кроме того, клетки Лангерганса играют важную роль в поддержании митотической активности кератиноцитов на низком уровне и инициируют апоптоз, ограничивающий их выраженную пролиферацию. При АД функциональная роль этих клеток уменьшается, что способствует повышению митотической активности кератиноцитов, обуславливая развитие гиперпролиферативного процесса в коже и формирование гиперкератоза (ксероза). В последние годы клетки Лангерганса рассматриваются как специали-

зированные высокопотентные антигенпрезентирующие клетки костномозгового происхождения. При антигенном контакте идет определенный обмен внутри клеток Лангерганса. Антиген связывается с высокоаффинными рецепторами IgE, которые расположены на поверхности клеток Лангерганса, в них аллергены подвергаются ферментативному расщеплению и связываются с HLA-антигенами II класса. Образующийся при этом полипептид специфически распознается Т-клеточным рецептором CD4+ лимфоцитов. Получив информацию, клетки Лангерганса перемещаются в лимфатические узлы, где вступают во взаимодействие с Th0-лимфоцитами, что способствует активации Т-лимфоцитов-хелперов и усилению дифференцировки их в сторону Th2. Это сопровождается выделением цитокинов. При этом Th2-хелперы продуцируют интерлейкины (ИЛ) – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и активируют В-лимфоциты с локальной гиперпродукцией специфических IgE. В то же время антиген может соединяться и с рецепторами IgE тучных клеток, которые продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, эозинофильный хемотаксический фактор, а также гистамин и триптазу. При повторном поступлении аллергена происходит дегрануляция тучных клеток с выделением медиаторов воспаления и хемотаксических агентов, которые запускают раннюю фазу аллергической реакции, клинически проявляющуюся выраженным зудом, гиперемией, отеком. Под действием ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 происходит усиление миграции эозинофилов и макрофагов в воспалительный очаг, что определяет темпы хронизации аллергического воспаления кожи. Причем в хронизации АД особое значение имеют эозинофилы-долгожители, которые менее подвержены апоптозу и продуцируют высокие уровни основного белка эозинофилов, а также



обеспечивают активацию Th1-хелперов с преимущественной продукцией интерферона-гамма (ИФН-γ). Этот процесс «переключения» Th2-клеток на Th1 связан с повышенной продукцией ИЛ-12, что способствует хронизации аллергического процесса в коже [9] (рис. 1).

Кроме иммунных механизмов, в патогенезе АД имеют значение нарушения функционального состояния центральной и вегетативной нервной систем, которые контролируют активацию иммунокомпетентных клеток и механизмы зуда путем выделения нейропептидов. Повышенная сухость кожи также способствует поддержанию зуда, а зуд и расчесы сопровождаются дополнительным повреждением кератиноцитов и тучных клеток, что усиливает аллергическое воспаление кожи.

Следует отметить, что многие механизмы повреждений кожи при АД недостаточно изучены. В частности, не ясно, почему у детей грудного возраста проявления АД бывают только на лице или могут иметь распространенный характер, а у детей старшего возраста отмечается преимущественно складчатый характер поражений кожи.

Патофизиологические изменения кожи при АД заключаются в том, что при аллергическом воспалении происходит повреждение водно-липидной пленки и рогового слоя эпидермиса, значительно уменьшающие барьерные функции кожи и увеличивающие ее склонность к вторичному инфицированию. При этом существенно увеличиваются трансэпидермальные потери воды, что приводит к патологической сухости кожи, усилению зуда, нарушениям физиологической десквамации эпителия, утолщению рогового слоя с развитием гиперкератоза и выраженному шелушению (рис. 2).

#### Клиника

АД у детей клинически проявляется зудом кожи, возрастной морфологией высыпаний (папу-

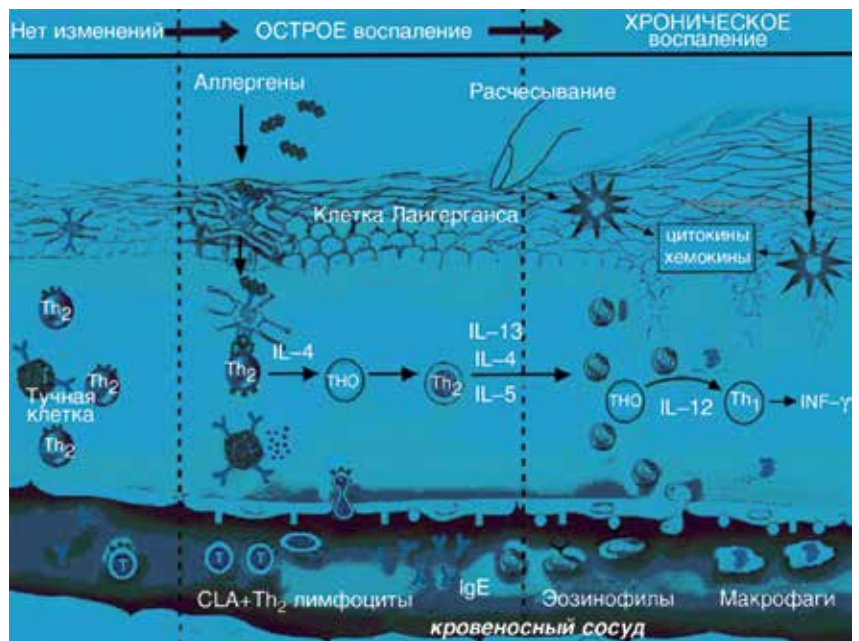


Рисунок 1. Схема патогенеза атопического дерматита

Таблица 1. Противовоспалительные средства для наружной терапии атопического дерматита

Топические ГКС	Средства, не содержащие ГКС
Элоком Адвантан Локоид	Традиционные: Нафталин Деготь Ихтиол АДС фракция III Современные: Элидел Средства дерматологической косметики

лы, везикулы, экссудация, лихеноидные папулы, эксфолиации), типичной локализацией, возрастной стадийностью и хроническим течением. Обычно манифестация АД происходит на первом году жизни. Заболевание проходит в своем развитии три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или переходить одна в другую [3, 10].

Младенческая стадия АД формируется у детей в возрасте до двух лет и характеризуется в 70% случаев наличием выраженной экссудации и мокнутия с развитием острого воспаления кожи в виде эритемы, отека, высыпаний в виде папул и микровезикул (так называемая экссудативная форма). Эти проявления локализованы чаще всего на лице или имеют распространенный характер с поражением кожи туловища и конеч-

ностей. У 30% больных характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации – это эритемато-сквамозная форма АД.

Детская стадия АД формируется у детей от 2-х до 13 лет и проявляется складчатым характером поражения, утолщением кожи, гиперкератозом, наличием эритематозных папул. В дальнейшем формируются лихеноидные папулы и очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи – это лихеноидная форма АД. У 52% детей в этой стадии АД характерно поражение лица (атопическое лицо), проявляющееся гиперпигментацией, шелушением кожи век, вычесыванием бровей, явлениями хейлита.

Подростковая стадия АД наблюдается у детей старше 13 лет и характеризуется резко выражен-

Таблица 2. Характеристика больных атопическим дерматитом

Общее число наблюдавшихся детей	66
Число больных атопическим дерматитом:	54
мальчиков	34
девочек	20
Распределение больных по возрасту:	
До 1 года	16
1–3 лет	17
3–7 лет	13
7–14 лет	8
Число детей референтной группы	12
Распределение больных по формам АД:	
эритемато-сквамозная форма	26
эритемато-сквамозная форма с дихенизацией	9
лихеноидная форма	19
Распределение больных по тяжести течения АД:	
легкое течение	14
среднетяжелое течение	34
тяжелое течение	6

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергическое воспаление кожи – увеличение продукции цитокинов</li> <li>• Повреждение водно-липидного и рогового слоев эпидермиса</li> <li>• Увеличение трансэпидермальных потерь воды</li> <li>• Нарушение десквамации рогового слоя эпидермиса</li> <li>• Зуд + расчесы + инфицирование = ВОСПАЛЕНИЕ КОЖИ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение неспецифической гиперактивности кожи</li> <li>• Снижение барьерной функции кожи и склонность к вторичному инфицированию</li> <li>• Повышение сухости кожи</li> <li>• Утолщение рогового слоя, выраженное шелушение</li> <li>• Нарушение микроциркуляции и пародоксальная сосудистая реакция</li> </ul> |
|---|--|

Рисунок 2. Патофизиология кожи при атопическом дерматите

ной лихенизацией, сухостью и шелушением, преимущественными поражениями кожи лица и верхней части туловища и непрерывно рецидивирующим течением.

По распространенности различают АД: ограниченный – с локализацией преимущественно на лице и площадью поражения кожи не более 5%; распространенный – с площадью поражения 5–50%; диффузный – с обширным поражением кожи более 50% [10]. По степени тяжести выделяются легкое, среднетяжелое и тяжелое течение АД.

## Лечение

Представленные выше данные об этиологии, патогенезе и клинике позволяют сформулировать

основные принципы лечения АД [10, 11]. Терапия АД должна быть патогенетической, комплексной и направленной на предотвращение и подавление воспалительного процесса в коже:

1. элиминация причиннозначимых аллергенов (диетотерапия и контроль окружающей среды);
2. системная фармакотерапия АД с использованием антигистаминных препаратов и блокаторов медиаторов аллергии;
3. дифференцированная коррекция сопутствующей патологии (лечение патологии органов пищеварения, метаболическая и антиоксидантная терапия, нормализация

функциональных нарушений нервной системы, санация очагов хронической инфекции);

4. иммунотерапия;
5. наружная терапия.
6. обучение пациентов и их родителей.

Наружная терапия АД является обязательной и важнейшей частью комплексного лечения у детей. Она должна проводиться с учетом возраста, патологических изменений в коже, дифференцированно, с рациональным использованием топических лекарственных средств и их различных форм [12].

Цели наружной терапии АД:

1. купировать воспаление и зуд путем назначения противовоспалительных средств;
2. повысить барьерную функцию кожи и восстановить водно-липидный слой с использованием смягчающих и питательных средств;
3. обеспечить правильный ежедневный уход за кожей путем назначения очищающих и увлажняющих средств.

Важно отметить, что наружная терапия АД может быть успешной, если она проводится по этим трем направлениям.

Для проведения рациональной наружной терапии АД необходимо соблюдение следующих правил:

- ❖ оценить характер морфологических изменений кожи и выбрать лекарственное средство с учетом механизма действия;
- ❖ учитывать возраст больного, стадию болезни и наличие осложнений (бактериальная, грибковая, вирусная инфекция);
- ❖ правильно подобрать адекватную лекарственную форму в зависимости от активности воспалительного процесса;
- ❖ провести фармакологическую пробу с выбранным лекарственным средством с оценкой реакции через 20 минут, 3–6 часов и 12–24 часа. В зависимости от остроты вос-



палительного процесса при АД у детей мы рекомендуем использовать различные лекарственные формы: лосьоны, болтушки, кремы, гели, липогели, мази [13].

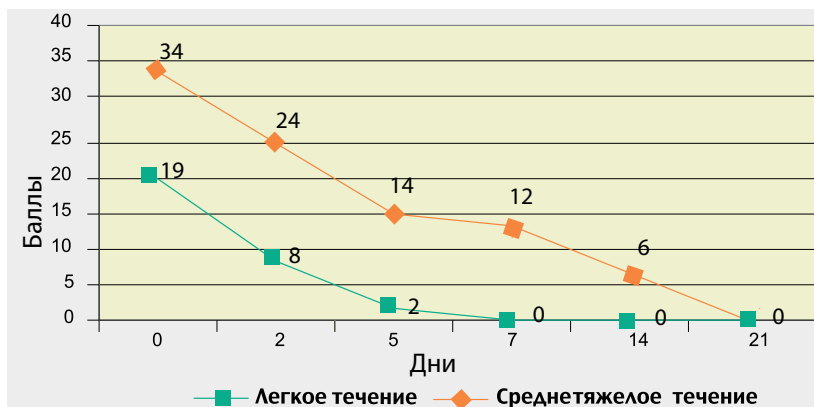
При обострении АД необходимо купировать воспаление и зуд путем назначения наружных противовоспалительных средств, содержащих топические глюкокортикостероиды (ГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты (табл. 1).

Наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладают топические ГКС, которые воздействуют на широкий спектр иммунокомпетентных клеток, включая клетки Лангерганса, и являются современным стандартом противовоспалительной терапии. ГКС назначаются в острый период АД при выраженных проявлениях и при его тяжелом течении, короткими курсами 5-7 дней по интермиттирующей методике через день или 2 раза в неделю. Для повышения эффективности топических ГКС при лечении АД целесообразно применять их на фоне смягчающих и питательных средств [12, 13].

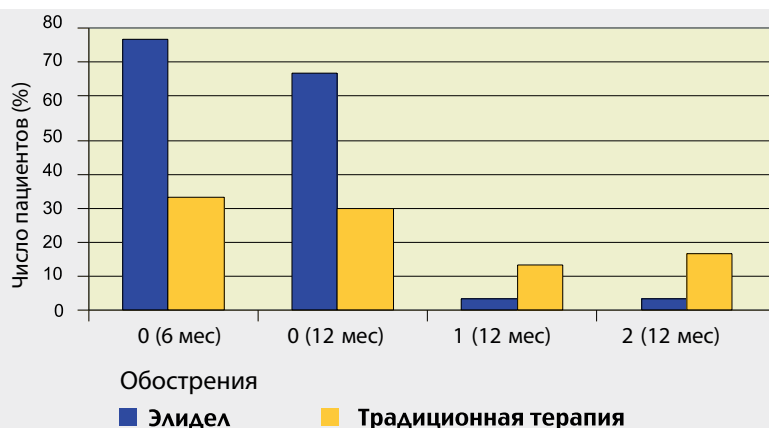
Однако при длительном, нерациональном и неконтролируемом применении ГКС (особенно фторсодержащих), а также при неправильной методике нанесения этих средств возможно развитие побочных эффектов ГКС:

местных – атрофия кожи, увеличение апоптоза клеток Лангерганса, формирование стрий, телеангиэктазий, нарушений пигментации; снижение местного иммунитета с развитием инфекционных осложнений, тахифилаксия, синдром отмены, эритема, розацеа. Недавно установлено, что уже через 3 дня после применения топических ГКС нарушаются гомеостаз эпидермиса и барьерные функции кожи, обусловленные значительным уменьшением внутриклеточных липидов и нарушением структуры корнеодесмосом [14].

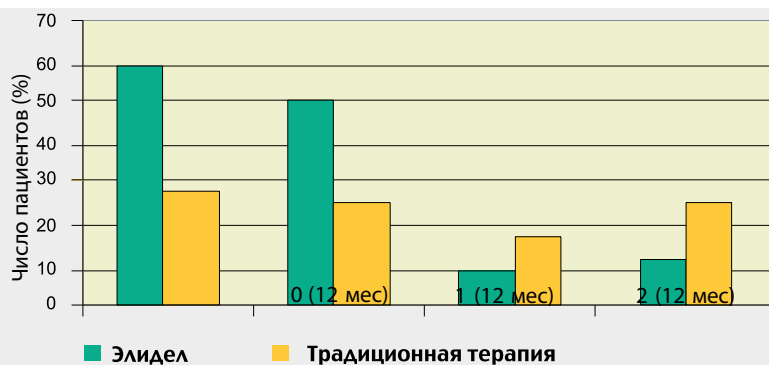
системных – угнетение гипо-



**Рисунок 3.** Динамика клинических симптомов атопического дерматита у детей на фоне лечения Элиделом. Баллы по шкале SCORAD



**Рисунок 4.** Частота обострений при легком течении атопического дерматита на фоне лечения Элиделом



**Рисунок 5.** Частота обострений при среднетяжелом течении атопического дерматита на фоне лечения Элиделом

таламо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушения роста, развитие синдрома Кушинга, особенно при раннем и длительном применении у детей с 2-х лет.

В связи с этим в настоящее время созданы современные и наиболее безопасные топические кортикостероиды с выраженной противовоспалительной активностью и минимальными побочными эффектами.

Однако в последние годы отмечается более тяжелое течение АД, требующее длительной противовоспалительной терапии. Поэтому при использовании даже современных безопасных ГКС необходим взвешенный подход к их назначению и соблюдение следующих принципов [12]:

- ❖ Не использовать топические ГКС в возрасте до 6 мес.
- ❖ Не использовать фторсо-

- ❖ держащие топические ГКС
- ❖ Назначать топические ГКС при выраженном обострении и тяжелом течении АД, не использовать для профилактики АД
- ❖ Использовать эффективные и безопасные ГКС с пролонгированным действием, применять только короткими курсами (не более 2 недель!)
- ❖ Использовать интермиттирующую методику – через день или 2 раза в неделю, на поверхности не более 20% площади кожи
- ❖ Не использовать под окклюзионную повязку и на чувствительные участки кожи (лицо, шея, складки)
- ❖ Выбирать лекарственные формы ГКС в зависимости от активности воспаления и локализации процесса
- ❖ До начала применения ГКС купировать инфекцию! Не применять для ГКС метод разведения.

Многими врачами, особенно педиатрами, практикуется смешивание топических ГКС с питательными или увлажняющими средствами, что объясняется желанием уменьшить возможные побочные эффекты и уменьшить количество применяемого препарата ГКС. Однако разведение патентованных топических ГКС приводит к изменениям стабильности систем, нарушениям биологической доступности препаратов, микробному обсеменению, плохой переносимости, снижению терапевтической эффективности, необходимости увеличения длительности терапии, что способствует развитию побочных эффектов при использовании даже безопасных современных топических ГКС.

В связи с этим при легком и среднетяжелом течении АД особенно у маленьких детей наружную терапию следует начинать с применения противовоспалительных средств, не содержащих топические ГКС. К ним относят-

ся традиционные и современные средства (табл. 1).

Традиционные противовоспалительные средства имеют ряд существенных недостатков:

- ❖ резкий неприятный запах, что может вызвать обострение респираторной патологии,
- ❖ пачкают и окрашивают одежду, вызывают косметический дискомфорт,
- ❖ ухудшают качество жизни и психо-эмоциональный статус больного,
- ❖ низкую эффективность и относительно медленное действие,
- ❖ технологически сложны при изготовлении,
- ❖ нафталин и деготь вызывают повреждение рогового слоя, усиливают сухость кожи, способствуют развитию фотосенсибилизации кожи и могут применяться только короткими курсами – не более 5-7 дней.

Поэтому возникла необходимость создания современных противовоспалительных средств, не содержащих кортикостероиды для наружной терапии атопического дерматита. К ним относятся пимекролимус 1% крем (Элидел®) и средства лечебной дерматологической косметики.

Элидел® (Пимекролимус) 1% крем – новый нестероидный противовоспалительный препарат специально создан для лечения АД [14, 15, 16]. Элидел является селективным клеточным ингибитором провоспалительных цитокинов, производным аскомицина и обладает высокой противовоспалительной активностью в моделях кожного воспаления. Он действует преимущественно на Т-лимфоциты и тучные клетки. В Т-лимфоцитах Элидел связывается с цитозольным рецептором макрофиллином-12, ингибирует активность кальциневрин-фосфатазы, которая необходима для транслкации нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов

в ядро. Таким образом, Элиделом блокируется образование и высвобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10), а также прекращается экспрессия ИФН- $\gamma$ , уровень которого повышен при хроническом течении АД. Кроме того, Элидел препятствует высвобождению из активированных тучных клеток цитокинов, провоспалительного фактора некроза опухоли-альфа (ФНО $\alpha$ ) и других медиаторов воспаления [15, 16]. В отличие от топических кортикостероидов Элидел не действует на клетки Лангерганса, а также на пролиферацию кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток и синтез коллагена, поэтому он не вызывает атрофии кожи даже при длительном применении, может наноситься на любые участки кожи, в том числе на особо чувствительные (лицо, шея), используется длительно, а также в более раннем возрасте – у детей с 3-х месяцев [17]. После нанесения на кожу Элидел практически полностью задерживается в верхних слоях эпидермиса, не проникая за кожный барьер. Концентрация его в крови не превышает 2 нг/мл, остается постоянно низкой, не зависит от площади обработанных препаратом участков кожи, длительности терапии, поэтому Элидел не имеет системных побочных эффектов, что определяет благоприятный профиль его безопасности [18, 19]. Клинические исследования 10000 детей (из них 3000 детей грудного возраста), страдающих АД и длительно получавших Пимекролимус, убедительно доказали значительную его безопасность [16, 20]. При этом Элидел действует достаточно быстро, контролирует симптомы АД и уменьшает интенсивность зуда уже в первые 48 часов, что значительно улучшает сон и качество жизни. Это по существу препарат первой линии терапии начальных симптомов АД и раннее вмешатель-



ство с применением Элидела предотвращает прогрессирование и формирование тяжелого его течения.

Для оценки эффективности Элидела 1% крема при АД у детей нами было обследовано 66 больных в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, из них 54 ребенка с АД; группу сравнения составили 12 больных АД того же возраста (табл. 2).

За 3 недели до начала и в течение самого исследования больным не назначали топических и системных ГКС. У всех детей отсутствовали клинические проявления инфекции кожи до начала лечения. Комплексная терапия АД включала элиминационную диету и режим, антигистаминные препараты и мембраностабилизаторы, проводилась также коррекция сопутствующей патологии. У больных АД в качестве топической противовоспалительной терапии использовался Элидел 1% крем (два раза в сутки) с обязательным применением питательных и увлажняющих средств и ежедневным правильным уходом за кожей (очищение и увлажнение). Лечение проводилось до полного купирования симптомов АД и составляло 2-6 недель (в среднем  $3,2 \pm 1,4$  недели). Для контроля за его эффективностью и переносимостью использовали врачебные осмотры и дневники самооценки. Оценка распространенности кожного процесса и интенсивность кожных проявлений АД оценивались в баллах по шкале SCORAD. Катамнестические наблюдения проводили через 6 и 12 месяцев после использования Элидела. При этом учитывалось отсутствие обострений у больных детей, наличие 1 и более обострений в течение года. Дети референтной группы получали только увлажняющий и питательный крем на аналогичные участки кожи.

Проведенные исследования показали, что при легком тече-

нии АД использование Элидела сопровождалось купированием гиперемии кожи к концу 1-2 суток, инфильтрация исчезала на 2-3 сутки, высыпания полностью купировались на 4 сутки, зуд кожи уменьшался на 2 сутки и полностью исчезал к 5-6 суткам. Суммарная оценка динамики симптомов по шкале SCORAD составила 19 баллов, на фоне лечения Элиделом на 2 сутки она уменьшилась в 2,2 раза, а к 5-6 дню – в 5 раз (рис. 3).

При среднетяжелом течении АД лечение Элиделом способствовало уменьшению гиперемии кожи на 2 сутки и купированию ее на 5 сутки, инфильтрация уменьшалась на 2-3 сутки и исчезала к концу 6 суток, высыпания уменьшались на 3 сутки в два раза у 60% больных и полностью купировались на 7-10 сутки, зуд кожи уменьшался на 3 сутки более чем у 50% пациентов и полностью исчезал к концу первой недели у 45% больных и концу 2 недели – у 74% больных АД. Суммарная оценка динамики симптомов по шкале SCORAD составила  $34 \pm 5,7$  баллов, на фоне лечения Элиделом на 2 сутки она уменьшалась на 30,1% и к 5-6 дню – на 59,2 % (рис. 3).

Наиболее выраженный эффект был получен у детей на ранних стадиях АД, при эритемато-сквамозной форме АД (фото 1) и при аппликации Элидела на чувствительные участки кожи (фото 2). При лихеноидной форме АД лечение Элиделом быстро купировало гиперемию, инфильтрацию и значительно уменьшало зуд кожи, но у больных длительно сохранялась лихенизация. Поэтому для повышения эффективности терапии Элиделом лихеноидной формы АД нами были использованы дополнительно в качестве питательного средства Гидрабис насыщенный крем или Топикрем, которые не только нормализуют водно-липидный обмен кожи, но и уменьшают явления гиперкератоза. Эти кремы применялись

нами не более 7-10 дней лечения под окклюзионную повязку на ночь, днем – на фоне терапии Элиделом, а затем в качестве питательного средства назначали препараты без кератолитического действия (Атодерм, Эмолянт экстрем).

Предложенная нами методика сочетанного использования Элидела с питательными кремами (Гидрабис насыщенный крем или Топикрем) у детей с лихеноидной формой АД способствовала значительному уменьшению гиперкератоза и лихенизации, при этом быстрее восстанавливалась эластичность и дерматоглифика кожи.

Применение Элидела 1% крема у больных с тяжелым течением АД проводилось нами по собственной схеме: в течение первых 5 дней лечения АД использовался элоком, а после уменьшения активности воспаления назначали Элидел 1% крем в течение 3-х недель на фоне питательных средств. Такая методика позволила купировать воспаление кожи в 2 раза быстрее по сравнению с традиционной терапией, уменьшала потребность в топических ГКС в 2,5 раза и значительно улучшала качество жизни больных детей.

При использовании Элидела в первые дни у 4 больных было отмечено жжение кожи и у 2 детей – покраснение кожи в местах нанесения. Для профилактики этих явлений мы рекомендуем наносить на пораженные участки кожи сначала увлажняющий, питательный крем (Атодерм, Эмолянт экстрем), а затем применять Элидел 1% крем.

При катамнестическом наблюдении в течение 6 месяцев было установлено, что при начальных проявлениях и легком течении АД ремиссия сохранялась в течение 6 месяцев у 76% больных по сравнению с референтной группой (31%) и в течение 12 месяцев – у 68% по сравнению с контролем (29%) (рис. 4).

При среднетяжелом течении АД ремиссия наблюдалась в течение 6 месяцев у 58% детей по сравнению с референтной группой (27%) и у 50% сохранялась в течение 1 года по сравнению с контролем (24%) (рис. 5).

Таким образом, Элидел 1% крем является эффективным и безопасным средством для купирования воспаления у детей, страдающих АД, особенно при его легком и среднетяжелом течении. По нашим данным, Элидел особенно показан на ранних стадиях АД, его раннее применение быстро купирует проявления АД, предупреждает выраженную манифестацию и формирование тяжелого течения. Кроме того, использование Элидела обеспечивает контроль над симптомами заболевания, увеличивает длительность ремиссии в 2 раза, уменьшает потребность в топических ГКС в 2,5 раза и существенно улучшает качество жизни больных.

Следует отметить, что после купирования воспаления кожи для повышения эффективности использования Элидела важным и обязательным этапом наружной терапии АД является восстановление целостности рогового слоя и водно-липидной пленки кожи с помощью питательных и увлажняющих средств, т.е. проводится необходимая гидратация и питание кожи (корнеотерапия). Такая вспомогательная терапия совершенно необходима при местном лечении АД. Названные средства наносятся регулярно, ежедневно, не менее 2 раз в день, на фоне применения топических ГКС или Элидела, и что особенно важно – в период, когда симптомы АД отсутствуют.

Третьей важной задачей местной терапии АД является правильный ежедневный уход за кожей (очищение, увлажнение и питание кожи), что позволяет уменьшить патологические изменения в эпидермисе, восстановить его функции и предупредить обострения АД, что также повышает эффективность лечения Элиделом. Для очищения кожи целесообразно использовать непродолжительные прохладные ванны или душ (10 мин.), с мягкой моющей основой с pH 5,5, не содержащей щелочи. С этой же целью мы рекомендуем использовать специально созданные средства лечебной дерматологической косметики – мыла, муссы, гели [15]. Они имеют мягкую моющую основу без щелочи, эффективно очищают и одновременно смягчают, питают и увлажняют кожу, не раздражая ее.



**Фото 1.** Эффективность Элидела при эритемато-сквамозной форме atopического дерматита (слева – до лечения, справа – после лечения)



**Фото 2.** Эффективность Элидела при нанесении на чувствительные участки кожи при лихеноидной форме atopического дерматита (слева – до лечения, справа – после лечения)

Важно отметить, что при очищении кожи не следует пользоваться мочалкой и растирать кожу. После купания рекомендуется только промокнуть поверхность кожи, не вытирая ее досуха.

Непосредственно после ванны или душа следует обязательно провести гидратацию кожи с помощью увлажняющих кремов, которые наносятся на кожу в течение первых трех минут после купания.

Таким образом, в настоящее время создан новый эффективный препарат Элидел (пимекролимус), являющийся нестероидным противовоспалительным средством для лече-

ния и контроля при легком и среднетяжелом течении АД. Правильно подобранная наружная терапия АД с применением современных дерматологических технологий позволяет эффективно воздействовать на патогенетические механизмы болезни – купировать аллергическое воспаление на ранних стадиях, оптимизировать водно-липидный баланс кожи, уменьшать ее сухость и гиперреактивность, а также предупреждать рецидивирование и прогрессирование заболевания, что значительно улучшает качество жизни больных детей.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале



# Оптимизация тактики ведения детей, страдающих хроническим тонзиллитом



Буряк В.Н., Пошехонова Ю.В., Шабан Н.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

На протяжении многих десятилетий в практике педиатров и детских отоларингологов сохраняется острота проблемы очаговой инфекции в носоглотке и, в частности, хронического тонзиллита. Данная ситуация, с одной стороны, связана с недостаточной зрелостью и незаконченностью формирования иммунной системы и, в первую очередь, лимфоидного аппарата в детском возрасте, с другой – со все возрастающей антигенной, в том числе, инфекционной нагрузкой на организм детей [1]. В результате, лимфоидная ткань изначально не способна обеспечить адекватную местную защиту слизистых оболочек носоглотки от различных вирусных и бактериальных агентов, что создает условия для повышенной заболеваемости острыми воспалительными процессами носоглотки и верхних дыхательных путей, а также для формирования носительства патогенной бактериальной микрофлоры в небных миндалинах, на слизистой задней стенки глотки и т.д., а также хронического воспаления указанных структур [4]. При этом создается замкнутый круг, в котором патогенная микрофлора, поддерживая воспалительный процесс, в частности в небных миндалинах, способствует угнетению выработки в них местных факторов защиты. Дефицит же последних благоприятствует сохранению бактериального носительства и, как следствие, хронического тонзиллита.

Необходимо отметить, что длительное существование бактериальной инфекции в организме всегда является фактором риска развития острой ревматической лихорадки, гломерулонефрита, системных заболеваний соединительной ткани, системных васкулитов, ряда аутоиммунных заболеваний крови и эндокринной системы [6]. С учетом вышесказанного, при хронической очаговой инфекции в носоглотке, в частности при хроническом тонзиллите, представляется перспективной разработка двух тактических направлений ведения пациентов: антибактериальная терапия и иммуномодулирующие воздействия, прежде всего, на местные слизистые барьеры.

**Целью** настоящего исследования было изучение антибактериального и местного иммуномодулирующего воздействия препарата Лизак при хроническом тонзиллите у детей.

## Материалы и методы

Нами обследовано 54 ребенка в возрасте от 6-ти до 14-ти лет, страдающих хроническим тонзиллитом, и 25 практически здоровых детей аналогичного возраста, составивших группу контроля. Дети с хроническим тонзиллитом были распределены на две группы. В первую (основную) вошло 28 детей, которым в комплекс терапии включался препарат Лизак, во вторую (группу сравнения) – 26 детей, получавших общепринятое лечение. У всех обследованных изучались клинико-анамнестические данные, до и после лечения исследовался мазок со слизистой небных миндалин и задней стенки глотки на предмет носительства патогенной микрофлоры, выяснялось содержание в слюне секреторного IgA, IgA, IgM, IgG, лизоцима. Иммуноглобулины и лизоцим определяли методом радиальной иммунодиффузии (по Манчини) с помощью моноспецифических сыво-

роток. Секреторный IgA определялся с помощью антисыворотки против секреторного компонента. Уровень лизоцима в слюне рассчитывался по методу Н.С. Мотавкиной [2]. Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью методов вариационной статистики с использованием прикладных программ Microsoft Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

В процессе обследования установлено, что длительность хронического тонзиллита колебалась у детей от 1 года до 7 лет, в среднем составляла  $2,55 \pm 0,22$  года. У 35,2% из них отмечалась гипертрофия небных миндалин I степени, у 46,3% – II степени, у 18,5% – III степени. В 59,3% случаев у обследованных пациентов визуализировалась разрыхленность небных миндалин, в 44,4% наблюдений – их инъецированность сосудами. У 55,6%

больных регистрировалась гиперемия небных дужек, у 61,1% пациентов – гиперемия слизистой задней стенки глотки. У 24,1% лиц слизистая задней стенки глотки была инъецирована сосудами, у 51,9% обследованных наблюдалась ее зернистость. Во всех случаях у больных детей отмечалось увеличение подчелюстных лимфатических узлов, сочетавшееся в 35,2% наблюдений с увеличением переднешейных, а у 16,7% пациентов – и заднешейных лимфатических узлов. В 38,9% случаев у детей наряду с хроническим тонзиллитом констатированы аденоиды. Особого внимания заслуживает имевшая место у больных разнообразная кардиальная симптоматика, свидетельствующая о декомпенсации основного патологического процесса. В частности, 35,2% обследованных предъявляли жалобы на боли в области сердца. У 18,5% больных наряду с последними периодически регистрировались усиленные сердцебиения, у 22,2% пациентов – систолический шум у верхушки и в 5-ой точке. Около половины обследованных детей имели патологически измененное АД. У 14,8% больных регистрировались повышенные цифры АД, у 31,5% пациентов выявлялась артериальная гипотензия. У 27,8% лиц были обнаружены различные изменения на ЭКГ. Кроме того, в 42,6% случаев у обследованных детей отмечались головные боли, сочетавшиеся в 20,4% наблюдений с головокружениями. Важным обстоятельством является принадлежность 53,7% пациентов к группе часто болеющих детей. При этом подавляющее большинство этих пациентов наряду с частыми ОРВИ переносили также и ангины.

При изучении мазков со слизистой небных миндалин и задней стенки глотки во всех случаях высевалась патогенная микрофлора. У 45,6% больных определялся *Str. pyogenes*, у 38,9% – *St. aureus*. При этом в 20,4% наблюдений констатирована ассоциация указанных микроорганизмов. У 24,1% больных выделена *Moraxella catarrhalis*. Последняя у 5,6% пациентов ассоциировалась со стрептококковой инфекцией. Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли носительства патогенной

микрофлоры в поддержании хронического воспалительного процесса в небных миндалинах и декомпенсации защитных функций лимфоидной ткани, проявляющейся, прежде всего, весьма серьезной кардиальной симптоматикой. Неспособность организма к элиминации высеянных микробов и, таким образом, санации слизистых миндалин и задней стенки глотки в значительной степени обусловлена состоянием местных иммунных барьеров. В частности, большое значение в защите слизистых оболочек играет иммуноглобулин А, существующий в сыровоточной и секреторной формах. При связывании секреторного иммуноглобулина А с антигеном последний выводится из организма без запуска реакции воспаления [3, 5]. Немаловажная роль в поддержании местного иммунитета принадлежит также иммуноглобулинам М и G. Отдельного внимания при изучении местных иммунологических механизмов защиты от бактериальных агентов заслуживает лизоцим, относящийся к ферментам класса гидролаз и обладающий способностью к разрушению клеточных оболочек грамположительных бактерий путем гидролиза мурамилглюкозамина [3].

При изучении в слюне содержания вышеуказанных факторов местного иммунитета констатировано достоверное снижение у обследованных больных по сравнению со здоровыми лицами группы контроля иммуноглобулина А, секреторного иммуноглобулина А, а также лизоцима при параллельном увеличении иммуноглобулина М и иммуноглобулина G (табл. 1). При этом имму-

ноглобулин А оказался сниженным у 77,8% пациентов, секреторный иммуноглобулин А – у 55,6% детей с хроническим тонзиллитом, лизоцим – у 90,7% из них. Содержание иммуноглобулина М повышалось в слюне у обследованных больных в 64,8% случаев, иммуноглобулина G – в 79,6% наблюдений.

Полученные результаты свидетельствуют об угнетенном состоянии местных защитных барьеров слизистой небных миндалин и задней стенки глотки у пациентов с хроническим тонзиллитом.

Вышеизложенное диктует необходимость проведения курсов терапии обсуждаемому контингенту больных, призванной оказать антибактериальное и иммуномодулирующее воздействие на слизистую исследуемых структур. Между тем, изучение анамнестических сведений у обследованных пациентов только у 20,4% из них установило факт проведения планового лечения два раза в год в весеннее и осеннее время. При этом указанное лечение включало лишь местные воздействия: смазывание небных миндалин раствором Люголя, УФО на небные миндалины, УВЧ на подчелюстные лимфатические узлы, в единичных случаях – промывание лакун небных миндалин растворами антисептиков. Остальным детям проводилось симптоматическое лечение переносимых ими острых респираторно-вирусных инфекций, антибактериальная терапия в случаях развития ангины.

С целью санации слизистой небных миндалин и задней стенки глотки от выделенных бактериальных агентов и восстановления ее мест-

Таблица 1. Показатели местного иммунитета слизистой небных миндалин и задней стенки глотки у детей с хроническим тонзиллитом ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	
	дети с хроническим тонзиллитом (n = 54)	здоровые дети (n = 25)
IgA (г/л)	0,36±0,08*	0,52±0,03
sIgA (г/л)	0,70±0,02*	1,17±0,09
IgM (г/л)	1,12±0,11*	0,31±0,02
IgG (г/л)	1,72±0,04*	1,13±0,05
лизоцим (мкг/мл)	8,01±0,48*	13,88±0,73

\* $p \leq 0,05$  – по сравнению со здоровыми детьми



Таблица 2. Динамика показателей местного иммунитета слизистой небных миндалин и задней стенки глотки у детей с хроническим тонзиллитом после различных видов терапии ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа				
	Дети с хроническим тонзиллитом, получавшие Лизак, до лечения (n = 28)	Дети с хроническим тонзиллитом, получавшие Лизак, после лечения (n = 28)	Дети с хроническим тонзиллитом, не получавшие Лизак, до лечения (n = 26)	Дети с хроническим тонзиллитом, не получавшие Лизак, после лечения (n = 26)	Здоровые дети (n = 25)
IgA (г/л)	0,34±0,02*	0,54±0,03**	0,37±0,02*	0,43±0,02*	0,52±0,03
sIgA (г/л)	0,71±0,01*	1,34±0,06**	0,68±0,02*	0,85±0,03*	1,17±0,09
IgM (г/л)	1,04±0,05*	0,33±0,02**	1,02±0,05*	0,65±0,03*	0,31±0,02
IgG (г/л)	1,69±0,05*	1,07±0,07**	1,74±0,08*	1,35±0,05*	1,13±0,05
лизоцим (мкг/мл)	8,38±0,80*	12,41±0,81**	7,78±0,71*	9,38±0,73*	13,88±0,73

\* $p \leq 0,05$  – по сравнению со здоровыми детьми; \*\* $p \leq 0,05$  – по сравнению с показателями до лечения

ных иммунных барьеров 28 детям с хроническим тонзиллитом планово нами был проведен вышеуказанный курс местного лечения, дополненный бициллином 3 20,000 ЕД/кг 1 раз в неделю внутримышечно №3 и препаратом Лизак. Данный препарат предназначен для местного применения, используется в виде таблеток для рассасывания во рту. Лизак является комбинированным местным антисептическим препаратом, в состав которого входит лизоцима гидрохлорид, оказывающий местное противовоспалительное, противомикробное, противовирусное, антимикотическое действие, увеличивающий неспецифическую защиту организма, а также деквалиния хлорид, который, благодаря способности снижать поверхностное натяжение, обеспечивает проникновение действующих веществ в более глубоко расположенные участки слизистой оболочки. Назначался Лизак пациентам в виде таблеток для рассасывания во рту по 1 таблетке 2 раза в день утром и вечером на протяжении двух недель. Кроме того, вышеуказанный курс местного лечения, дополненный бициллином 3, без назначения Лизака был нами проведен 26-ти детям с хроническим тонзиллитом, составившим группу сравнения.

В группе детей, получавших Лизак, после окончания терапии со слизистой небных миндалин и задней стенки глотки ни у одного ребёнка не выделены *Str. pyogenes* и *Str. aureus* и только в двух случаях высевалась

*Moraxella catarrhalis*, выделявшаяся до начала лечения в ассоциации со стрептококком. При этом в группе сравнения полной санации небных миндалин и задней стенки глотки удалось достичь лишь менее чем в трети наблюдений. В 69,2% случаев носительство патогенной микрофлоры сохранялось.

Весьма показательны также результаты исследования параметров местного иммунитета слизистой небных миндалин и задней стенки глотки в динамике лечения в группах детей с хроническим тонзиллитом, получавших терапию с включением Лизака и только общепринятый курс. Так, после применения Лизака уровень иммуноглобулина А восстановился в 67,9% случаев, секреторного иммуноглобулина А – в 100% наблюдений. Последнее обстоятельство, вероятнее всего, следует объяснить способностью эпителиальных клеток слизистой непосредственно продуцировать секреторный компонент [3]. Содержание лизоцима в слюне детей, получавших Лизак, приходило к норме в 71,4% случаев, иммуноглобулина М – в 85,7% наблюдений, иммуноглобулина G – у 82,1% пациентов. При этом, среди больных, не получавших Лизак, восстановление нормальных значений иммуноглобулина А происходило лишь в 30,8% случаев, секреторного иммуноглобулина А – в 61,5% наблюдений, лизоцима – у 26,9% лиц, иммуноглобулина М – у 23,1% пациентов,

иммуноглобулина G – у 26,9% обследованных. Установленные закономерности нашли свое отражение и в динамике средних значений анализируемых показателей, которые у больных основной группы, после терапии с включением Лизака, соответствовали их средним значениям в группе контроля при сохранении достоверных отличий данных значений от таковых в контрольной группе у пациентов группы сравнения, не получавших исследуемый препарат (табл. 2).

Таким образом, результаты проведенного обследования убедительно доказывают эффективность санации от патогенной бактериальной микрофлоры, а также восстановление местных иммунологических барьеров слизистой оболочки небных миндалин и задней стенки глотки у детей с хроническим тонзиллитом при использовании препарата Лизак. Включение препарата Лизак в комплекс плановой консервативной терапии хронического тонзиллита в детском возрасте представляется перспективным направлением профилактики декомпенсации процесса, предотвращения необходимости проведения тонзиллэктомии и восстановления физиологической функциональной активности лимфоидной ткани носоглоточного лимфатического кольца.

Список литературы находится в редакции



# ЛИЗАК! ПОМОГАЕТ ВЫЛЕЧИТЬ ГОРЛО!



- ✓ Помогает устранить боль и воспаление в горле
- ✓ Обладает местным антисептическим действием
- ✓ Действует на причину воспаления в горле – вирусы, бактерии и грибы
- ✓ Усиливает местный иммунитет ротовой полости и глотки
- ✓ ЛИЗАК разрешен к применению детям с 4-х лет!!!

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.

Фарингиты, тонзиллиты, ларингиты, глосситы; катаральные, язвенные и фиброзные гингивиты; афтозные стоматиты; кандидоз полости рта и глотки. Профилактика инфекций до и после оперативных вмешательств в полости рта и глотки.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

Детям 4-12 лет. Применяют по 1 таблетке для рассасывания через каждые 3 часа (не более 5 таблеток в сутки). Взрослым и детям старше 12 лет. Применяют по 1 таблетке для рассасывания через каждые 2-3 часа (не более 10 таблеток в сутки). После уменьшения симптомов воспаления – по 1 таблетке каждые 4 часа. Таблетку следует рассасывать медленно, не разжевывая. В течение 30 минут после приема препарата следует воздержаться от еды и питья.

#### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.

Препарат хорошо переносится. Редко возможны тошнота, сухость во рту, дисбактериоз ротовой полости (при длительном применении), ощущение жжения и раздражения в горле, аллергические реакции.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ.

Препарат в данной лекарственной форме не применяется для лечения детей в возрасте до 4 лет из-за опасности развития аспирации.

#### ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.

Контролируемых исследований не проводилось. В связи с этим препарат в период беременности или кормления грудью можно применять после консультации с врачом, если терапевтический эффект превышает возможный риск воздействия на ребенка.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Без рецепта.

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** ОАО «Фармак», Украина, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Представительство ПАО «Фармак» в РК:

г. Алматы, ул. Абая, 157 офис 5, тел: +7 (727) 250 66 23.

РК-ЛС -5 №018761 от 29.02.2013 г. Разрешение на рекламу № 3945 от 15.02.2013 г.



# Антибиотико-ассоциированная диарея у детей

Диарея является второй по значимости причиной смерти детей в возрасте до пяти лет – ежегодно от нее умирает 760 тыс. детей. Детская смертность от диареи в Украине составляет 8 промилле. Для лечения диареи широко используются антибиотики, ценность которых как лекарств ни у кого не вызывает сомнения.

Нередко приходится сталкиваться с различными осложнениями антибиотикотерапии, среди которых: появление антибиотикоустойчивых патогенов, формирование дисбактериозов, развитие кандидозов, аллергические реакции, токсические эффекты (анемия, тромбоцитопения, энцефалопатия, ототоксический эффект и пр.), антибиотико-ассоциированная диарея (3,29%).

Согласно общепринятому определению, антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) – это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение суток, возникших на фоне антибиотикотерапии или в течение 2 мес. после ее окончания, сопровождающихся увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови. ААД является одной из ведущих причин внутрибольничных вспышек диареи и колита.

По данным различных авторов, ААД развивается у 30% детей, получающих антибиотики в первые 10 дней; у 2-5% детей отмечается рецидивирующее течение ААД.

Неинфекционные причины, которые отождествляются с основным действием антибиотиков,



Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК и РОО «Союз педиатров» Казахстана 17–18 октября 2013 года в г. Алматы провели научно-практическую конференцию: «Современные лечебно-диагностические технологии в педиатрии и детской хирургии». В рамках конференции с докладом «Антибиотико-ассоциированная диарея у детей» выступил Шадрин Олег Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, главный внештатный специалист МЗ по детской гастроэнтерологии.

встречаются довольно часто. Например, стимуляция моторики ЖКТ, вызванная мотилиноподобным действием 14-членных макролидов. Послабляющее действие может быть обусловлено также наличием в препарате дополнительного компонента, например, клавулановой кислоты. Послабляющим действием обладают парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон, цеффиксим). Кроме того, некоторые антибиотики (тетрациклин, левомицетин) оказывают прямое ток-

сическое действие на слизистую оболочку кишечника. Иногда применение антибактериальных препаратов ведет к скрытой индукции мальабсорбции и др.

Еще одним из механизмов диарейного синдрома является нарушение нормальной микрофлоры кишечника. В частности, ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, в меньшей степени подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, тем

не менее способствует росту популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Аналогично на микробиоценоз кишечника влияет комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты. При этом большинство современных пенициллинов не способствуют размножению грибов и *C. difficile*. Пероральные цефподоксим, цефпрозил и цефтибутен стимулируют рост *Enterobacteriaceae* в кишечнике, тогда как цефаклор и цефрадин практически не оказывают влияния на кишечную микрофлору, а применение цефиксима ведет к значительному снижению анаэробных микроорганизмов. Важно, что большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*.

Инфекционная ААД этиологически может быть связана с различными патогенами: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp., которые могут колонизировать кишечник ребенка на фоне угнетения нормальной микрофлоры.

Из инфекционных причин ААД наиболее значимой и опасной является *Clostridium difficile*. По данным зарубежных авторов, диарея, обусловленная *Clostridium difficile*, составляет 30% всех антибиотико-ассоциированных диарей, 50-75% антибиотико-ассоциированных колитов. В то же время почти все случаи псевдомембранозного колита обусловлены данным микроорганизмом. Носительство *C. difficile* в популяции здорового населения составляет не более 3%. Однако частота обнаружения данного микроорганизма возрастает до 20% у пациентов, получающих антибиотики.

В клинической картине ААД обращает на себя внимание появление водянистой диареи, началу которой предшествует

назначение антибиотиков в течение нескольких дней и более, схваткообразных болей в животе, уменьшающихся после стула, в ряде случаев – повышение температуры, лейкоцитоз в крови, появление лейкоцитов в кале. После отмены антибиотика у ряда больных симптомы быстро исчезают. В случаях, когда возникает лихорадка, в крови нарастает лейкоцитоз, а в кале появляются лейкоциты, следует заподозрить псевдомембранозный колит (ПМК). При ПМК, несмотря на прекращение антибиотикотерапии, в большинстве случаев частота стула растет, появляются дегидратация и гипопроteinемия.

В зависимости от тяжести течения, клинических проявлений различают следующие типы изменений ААД:

- ❖ катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки;
- ❖ эрозивно-геморрагическое поражение;
- ❖ псевдомембранозное поражение.

Вопросы лечения синдрома ААД у детей до настоящего времени окончательно не разработаны. Случаи ААД легкой степени, как вызванные *C. difficile*, так и другой этиологии, могут быть вылечены только прекращением антибиотикотерапии, назначением пробиотиков. Не рекомендуется использовать антидиарейные препараты. Тяжелое течение ААД, вызванной *C. difficile*, требует специфической антибиотикотерапии.

Перечень антибактериальных препаратов, применяемых в лечении *C. difficile*-ассоциированной диареи, включает метронидазол, ванкомицин, бацитрацин, тейкопланин. Наиболее часто для лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи используют ванкомицин, метронидазол и бактрим. Эта терапия обычно эффективна у 80% пациентов, но около 20% пациен-

тов страдают от рецидивов ААД после стандартного курса метронидазола и ванкомицина.

Есть мнение, что доза препарата, способ введения, кратность и продолжительность курса лечения не влияют на развитие ААД. Однако исследования украинских врачей свидетельствуют о влиянии вида антибиотика (АБ), его механизма действия, дозы, способа введения, продолжительности курса лечения на развитие и течение ААД.

При пероральном приеме АБ, помимо влияния на кишечную микрофлору, происходит их местное воздействие непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки; при парентеральном введении АБ воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки. Ряд АБ может оказывать прямое воздействие на структуру кишечного эпителия (неомицин, амоксициллина клавуланат), другие – на кишечный кровоток (пенициллин, сульфаниламиды), третьи способны стимулировать мотилиновые рецепторы и ускорять моторику кишки (эритромицин), но главной причиной ААД является влияние АБ на экосистему кишечника. В результате антибиотикотерапии происходит уменьшение численности резидентной флоры, выполняющей защитную, барьерную функцию, в результате чего нарушается «колонизационная резистентность» и увеличивается количество условно-патогенных микроорганизмов. Параллельно нарушаются метаболические процессы, обусловленные кишечной микрофлорой, и в организме могут накапливаться потенциально токсичные продукты. Подавление облигатной микрофлоры может сопровождаться нарушением деконъюгации желчных кислот и, как следствие, секреторной диареей. В результате разных неблаго-



приятных воздействий и патологических состояний происходят качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры кишечника, нарушается функционирование ее составных частей и механизмов их взаимодействия, результатом чего является развитие дисбиоза.

### Чем же опасен дисбиоз и каковы его последствия?

Развитие дисбактериоза кишечника способствует повреждению энтероцитов, повышению кишечной проницаемости, изменению моторики, снижению защитных свойств СО, транслокации микрофлоры, что в свою очередь приводит к отягощению течения основного заболевания, ухудшает его прогноз и исход. В связи с несовершенством защитных функций организма ребенка дисбиоз кишечника чаще развивается у детей раннего возраста, при нерациональном питании, раннем переводе на искусственное вскармливание, при аллергической настроенности, а также при перенесенных острых кишечных и респираторных инфекциях.

В последнее время большинство специалистов считают необходимым пересмотреть традиционную стратегию и тактику лечения дисбиоза кишечника, направленную на уничтожение микрофлоры как не оправдавшую ожиданий и сконцентрировать внимание на восстановлении нормальных её взаимоотношений между собой и организмом человека. С точки зрения накопленного опыта и здравого смысла такая постановка вопроса нам представляется разумной и целесообразной.

Врач-педиатр, определяя программу коррекции дисбиоза кишечника, должен поставить перед собой цель – восстановить нормальную микрофлору кишечника у ребенка. В соответствии с

утвержденным Протоколом лечения необходимо провести:

1. Базисный курс (этиопатогенетические препараты, коррекция моторной, секреторной, пищеварительной и др. функций ЖКТ – ферменты, прокинетики, спазмолитики, антациды, желчегонные ЛС).
2. Энтеросорбцию и энтеропротекцию.
3. Селективную деконтаминацию (бактериофаги, КИП, споровые пробиотики и др.).
4. Функциональное питание.

Для коррекции дисбиоза кишечника наиболее физиологичным является применение биотерапии, так как:

- ❖ бактериальные препараты обладают выраженной антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что способствует восстановлению нормального биоценоза кишечника;
- ❖ спектр терапевтической активности биопрепаратов многогранен и наряду с прямым воздействием на микрофлору они стимулируют репаративные процессы в слизистой оболочке кишечника;
- ❖ они способствуют повышению иммунологической реактивности и общей неспецифической резистентности организма больного.

С теоретической точки зрения добиться нормализации микрофлоры кишечника при дисбиозе кишечника можно достичь двумя основными способами:

- а) заселением кишечника недостающими микроорганизмами путём использования основных для организма живых бактериальных культур;
- б) введением веществ, способствующих активации роста и жизнедеятельности собственной микрофлоры.

В первом случае речь идет о назначении пробиотиков, во втором – пребиотиков.

Пробиотиками принято называть препараты из живых микроорганизмов, оказывающие при введении в организм благоприятный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры.

Следует помнить, что микрофлора ребенка подвержена значительным индивидуальным колебаниям, поэтому назначение пробиотиков показано лишь в тех случаях, когда снижение нормальной микрофлоры (подтвержденные лабораторными исследованиями) сопровождается клиническими проявлениями дисбиоза кишечника.

Микроорганизмы, входящие в состав пробиотиков, не патогенны, не токсичны, содержатся в достаточном количестве, сохраняют жизнеспособность при прохождении через ЖКТ.

Клинический эффект пробиотиков обусловлен стабилизацией мукозного барьера кишечника, ослаблением в нем воспалительных процессов, восстановлением нарушенного биоценоза толстой кишки. Пробиотики также обладают иммуномодулирующей активностью за счёт: изменения иммуногенности чужеродных белков путём протеолиза; снижения секреции медиаторов воспаления в кишечнике; снижения интестинальной проницаемости для различных антигенов; направления антигена к пейеровым бляшкам.

Использование препаратов, содержащих живые бактерии, приводит к существенному улучшению самочувствия пациентов, страдающих проявлениями диспепсии (метеоризм, боли в животе, лактазная недостаточность, синдром раздражённого кишечника). Улучшается усвоение молока. Побочных действий не отмечается. В литературе имеются сведения, что пробиотические препараты обладают сильным, но

мягким иммуномодулирующим действием.

Дозы и длительность приёма пробиотиков зависят от вида и степени дисбактериоза. Возможно проведение лечебных или поддерживающих курсов.

Пребиотики живых бактерий не содержат, но при этом благоприятно влияют на состояние микробной флоры ЖКТ, улучшая жизнедеятельность полезных бактерий и создавая для них максимально комфортные условия.

Одним из препаратов, обладающих пре- и пробиотическими свойствами, является Нормобакт Junior, содержащий два пробиотических штамма молочных бактерий *Lactobacillus acidophilus* (1 x 10<sup>9</sup> КОЕ) и *Bifidobacterium lactis* (1 x 10<sup>9</sup> КОЕ), и пребиотик – раффилозу (280 мг фруктоолигосахаридов).

Нормобакт Junior поддерживает соответствующий состав бактериальной флоры пищеварительного тракта, который является природным барьером, и предотвращает развитие вредной микрофлоры.

Нормобакт Junior применяется при состояниях, указывающих на нарушение микрофлоры, вызванных, например, применением антибиотиков или изменением диеты, а также при сниженном иммунитете.

Сочетание пробиотика с пребиотиком продлевает период жизни «полезных» бактерий, значительно увеличивает количество собственных «полезных» бактерий, позволяя сократить срок коррекции дисбактериоза до 10-14 дней.

Выпускается Нормобакт Junior в виде таблеток белого цвета в форме медвежат со вкусом белого шоколада.

Нормобакт Junior – это продукт, содержащий одно из самых больших количеств живых бактерий и фруктоолигосахариды.

Рекомендуется применять его для:

Профилактики дисбиоза после антибактериальной терапии:

- ❖ детям в возрасте 2-12 лет по 1 медвежонку 1-2 раза в сутки;
- ❖ детям старше 12 лет и взрослым – по 1-2 медвежонка 2-3 раза в сутки.

Профилактический курс проводят в течение 10-14 суток 2-3 раза в год.

Лечения антибиотико-ассоциированной диареи:

- ❖ детям в возрасте 2-12 лет – по 1-2 медвежонка 2 раза в сутки;
- ❖ детям старше 12 лет и взрослым – по 2-3 медвежонка 3 раза в сутки.

Курс лечения ААД – 10-14 суток.

### Каковы же преимущества Нормобакт Junior?

Это:

- ❖ Удобная форма выпуска – медвежата (обеспечивают простоту дозирования и соблюдения схемы применения ЛС).
- ❖ Удобен в применении маленькими детьми (медвежат можно растворить в кипяченой воде комнатной температуры или в молоке).
- ❖ Приятный вкус.
- ❖ Не требует соблюдения режима хранения, что обеспечивает удобство использования в поездках.
- ❖ Практически не имеет побочного действия.

Однако следует помнить, что перед применением препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

В заключение приводим собственные данные по изучению влияния Нормобакт Junior в лечении ААД у детей. В исследование было включено 30 детей в возрасте 3-4 лет. У всех детей на фоне приема антибиотиков (цефало-

споринов, пенициллинов, макролидов) отмечался различной степени выраженности диарейный синдром, который проявлялся разжижением и учащением стула до 3-10 раз в сутки, наличием в стуле патологических примесей. У некоторых детей наблюдалась повышенная температура, рвота. В связи с тем что нарушения стула сохранялись после разрешения воспалительного процесса и прекращения антибиотикотерапии, всем детям было проведено бактериологическое исследование фекалий. Проведенный анализ микрофлоры толстой кишки показал, что у исследуемых детей имеют место выраженные сдвиги в микробиоценозе кишечника.

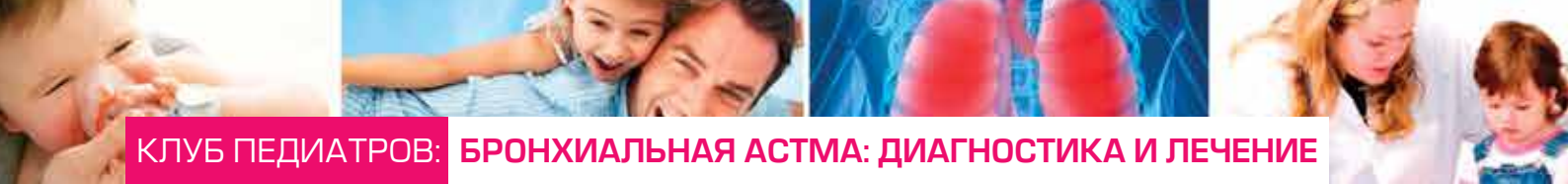
С целью коррекции выявленных дисбиотических сдвигов всем детям был назначен Нормобакт Junior. Уже на 2 день лечения у 80% детей нормализовалась кратность стула. По завершении курса терапии наблюдалось достоверное улучшение пищеварительной функции ЖКТ и микробиологическое улучшение.

Полученные в исследовании результаты позволили нам сделать обоснованный вывод о целесообразности использования Нормобакт Junior в терапии ААД у детей раннего возраста.

Таким образом, поиск новых ЛС, оптимальных методов терапии, направленных на повышение эффективности лечения ААД, влияющей на течение и прогноз основного заболевания, и снижение частоты осложнений, является актуальной проблемой клинической педиатрии. Высокая частота развития диарейного синдрома у детей, получающих антибиотики, обуславливает поиск методов профилактики ААД. Одним из перспективных направлений профилактики и лечения ААД является использование синбиотиков.

Подготовила  
Айгуль РАХМЕТОВА





# Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика



Недельская С.Н., Ярцева Д.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

**В статье представлен обзор современных методов диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Описан методологический подход к верификации диагноза на основании анализа современных международных и отечественных протоколов. Показан спектр заболеваний, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику.**

Бронхиальная астма (БА) – хроническая патология дыхательных путей, манифестация которой в подавляющем большинстве случаев совпадает с детским возрастом. У 50-80% детей астма дебютирует до 5-летнего возраста. Установить диагноз бронхиальной астмы ребенку такого возраста (до 5 лет) – задача, требующая максимально взвешенного решения, поскольку в арсенале врача имеются лишь клинические и анамнестические данные. При этом чем младше ребенок, тем более скрупулезного подхода требует диагностический поиск. За диагнозом астмы стоит назначение лекарственных средств, имеющих свои побочные эффекты, предупреждение которых особенно актуально при проведении длительной противовоспалительной терапии.

Согласно определению, действующему во всем мире у пациентов всех возрастных групп, бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся

гиперчувствительностью бронхов и приводящее к повторным эпизодам визинга (wheezing), одышке, чувству сдавления в груди и кашлю [1, 2]. Но, несмотря на четкость трактовки каждой позиции этого определения, подходы к диагностике астмы у младших детей могут быть весьма вариабельны. Особенностью астмы у пациентов младше 5 лет считается разнообразие и неспецифичность ее клинических симптомов, что влечет за собой проведение серьезной дифференциальной диагностики.

Ключевое событие в патогенезе бронхиальной астмы – развитие воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, которое в конечном счете приводит к ремоделированию дыхательных путей. Согласно современным представлениям, ремоделирование развивается очень рано – при персистировании симптомов аллергического воспаления в течение 1 года, что и объясняет необходимость как можно более ранней и длительной

противовоспалительной терапии. Подтверждают это результаты исследований S. Saglani и соавт. (2005), которые показали, что в группе детей с персистирующим визингом на 1-м году жизни отсутствуют морфологические изменения слизистой бронхов, появляясь с течением времени [3].

Корректным подходом при диагностике астмы до назначения базисной противовоспалительной терапии, которая длится не менее 3 месяцев, следует считать предварительную оценку активности воспаления стенки бронхиального дерева. Сегодня существуют такие возможности, как прижизненная биопсия слизистой бронхов (один из самых инвазивных методов диагностики), анализ жидкости бронхоальвеолярного лаважа, который не вполне отображает истинную картину воспаления, и анализ оксида азота в выдыхаемом воздухе. Последняя методика считается перспективной, но, к сожалению, недоступна для широкого круга



врачей, а используется только в научных целях. То есть фактически для диагностики активности воспаления слизистой оболочки бронхального дерева мы можем применять только косвенные методы, направленные на выявление гиперреактивности бронхов. К таковым относятся: наличие клинической картины бронхообструктивного синдрома (сухие свистящие хрипы на выдохе при аускультации или выслушиваемые дистантно, наличие сухого приступообразного кашля или приступа удушья); данных спирометрии или пикфлоуметрии (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) или пиковой скорости выдоха ( $ПСВ_1$ ) ниже 80% от индивидуальной нормы), положительный бронхолитический тест даже при нормальных величинах  $ОФВ_1$  или  $ПСВ_1$ . При наличии одного из пунктов, обнаруживаемых в покое или после физической нагрузки, можно говорить о присутствии у пациента воспалительных изменений в дыхательных путях.

Более объективным методом считается инструментальная оценка функций внешнего дыхания. Но метод спирометрии отображает реальную картину исключительно при правильно выполненных дыхательных маневрах, чего не всегда удается достичь даже у взрослых, не говоря уже о детях. В настоящее время инструментальную оценку функций дыхания у детей до 5 лет не используют, поскольку пациенты этого возраста еще не могут корректно выполнить требуемые команды. Но это не значит, что измерить функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста невозможно. Согласно официальному заявлению Американского торакального общества, у детей с 2 лет данные исследования осуществимы [4]. Это возможно выполнить с помощью таких исследований: форсированная импульсная осциллометрия, определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока, оценка сопротивления дыхательных путей, выполнен-

ная с помощью плетизмографии, форсированная спирометрия со специальными детскими программами («жевательная резинка», «коктейль», «свечи», «свисток» и др.), оценка функционального остаточного объема техникой разведения газов, измерение индексов разведения газов, максимальный поток, характеризующий функциональный остаточный объем, бронхофонография [5]. Независимые исследования, посвященные изучению метода кратковременного прерывания потока воздуха (RINT) (Малюжинская Н.В., 2011; Фурман Е.Г., 2009), проведенные у детей 2-6 лет, свидетельствуют о высокой специфичности (100%) и чувствительности (83,3%) данной методики, которая не уступает классической спирометрии. Более того, данный метод может быть использован и для проведения бронхолитического теста [6]. Но применение RINT у детей 2-5 лет доступно только для научных целей.

Таким образом, подтвердить объективными методами изменение функции легких (пусть даже для научных целей) мы можем у детей старше 2 лет. В более раннем возрасте это пока не осуществимо. В связи с этим диагностика астмы у детей раннего возраста проводится клинически и базируется на тщательной оценке разнообразия симптомов, внутренних и внешних факторов, а также физикальных данных.

Наиболее специфичными симптомами астмы у детей раннего возраста считают свистящие дистантные хрипы (так называемый визинг) или сухой приступообразный кашель. Если данные симптомы периодически повторяются, то имеет смысл рассмотреть в качестве одного из возможных диагнозов бронхиальную астму. Но сложность состоит в том, что симптомы бронхообструкции также часто встречаются у детей, которые не имеют астмы, особенно если это дети до 3-летнего возраста, что связано с анатомо-физиологическими особенностями дыхательных путей.

Международный консенсус по диагностике и лечению БА у детей PRACTALL EAACI/AAACI Consensus Report (первый документ, посвященный детской астме и объединяющий данные многочисленных исследований) выделяет два основных фенотипа визинга, отличающихся по прогнозу. Это эпизодический (вирусиндуцированный) визинг и визинг, опосредованный различными триггерами (multiple trigger wheeze). Считается, что у детей, имеющих визинг, в дальнейшем может сформироваться или не сформироваться астма, что требует от врача наблюдения этих пациентов в динамике. При этом не рекомендуется использовать термины «преходящий», «поздно стартовый», «персистирующий» (визинг) в практической деятельности, а возможно только в популяционных исследованиях [7].

Рабочая группа Европейского респираторного общества предлагает такую трактовку фенотипов. Эпизодический, или вирусиндуцированный, визинг – отдельные эпизоды визинга, в перерывах между которыми нет симптомов гиперреактивности бронхов. В плане прогноза данный фенотип имеет как благоприятное течение, чаще всего разрешаясь с течением времени, так и может трансформироваться в визинг, опосредованный многочисленными триггерами, когда пациент имеет проявления вне периода острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Триггерами в данной ситуации могут быть табачный дым, аллергены, физическая нагрузка, плач, смех, которые усиливают гиперреактивность бронхов. Данный фенотип диагностируют, если ребенок имеет частые эпизоды визинга, которые не связаны с ОРВИ, отягощенную наследственность по атопии, тяжелые обострения (требующие госпитализации или применения системных глюкокортикостероидов). Визинг, опосредованный многочисленными триггерами, имеет худший прогноз, и, на наш взгляд, здесь правомочен диагноз бронхиальной астмы, поскольку в таком



случае требуется специфическая противовоспалительная терапия.

Абсолютных маркеров, которые бы позволили точно спрогнозировать вероятность развития астмы у детей, имеющих визинг, нет. В исследовании Tucson (США) предпринята попытка рассчитать прогностический индекс развития астмы (Asthma Predictive Index – API) [8]. Его оценивают у детей до 3 лет, у которых в течение последнего года отмечено 4 эпизода визинга, длящихся более одного дня и нарушающих сон. Необходимо определить наличие таких симптомов:

❖ «большие» критерии: позитивная история БА у кого-либо из родителей, диагностированный врачом atopический дерматит, доказанная сенситизация к аэро-

аллергенам;

❖ «малые» критерии: доказанная сенситизация к пищевым аллергенам, более 4% эозинофилов в периферической крови, эпизоды визинга, не связанные с острыми респираторными заболеваниями.

При наличии положительно-го индекса вероятность развития астмы составляет 76% (уровень доказательности C), а риск развития БА у детей с положительным API возрастает в 4-10 раз в сравнении с детьми, имеющими отрицательный индекс [1, 9].

Кроме того, PRACTALL выделяет понятие степени тяжести БА. Но в отличие от GINA трактует его не так четко: тяжелая и легкая/среднетяжелая астма, акцентируя внимание на том, что у детей степень тяжести может варьировать

в течение короткого промежутка времени (от недели к неделе). Отдельно выделяют такой подтип астмы, как индифферентная к терапии (unresponsive to treatment), и предлагают, как и GINA, оценить в таком случае комплаенс и пересмотреть диагноз астмы.

У детей до 5 лет оценка комплаенса приобретает особое значение, поскольку именно в этой возрастной категории отсутствие эффекта от терапии связано в первую очередь со степенью приверженности к лечению. Необходимо тщательно выяснить у родителей, как именно они используют препараты, какие средства доставки применяют, так как такое широко используемое сегодня средство, как обрезанная пластиковая бутылка в качестве спейсера, хоть и может быть эффективным для

Таблица 1. Дифференциальная диагностика астмы у детей [10]

Возрастная категория	Нозологическая единица
Дети 1-го года жизни (младенцы)	Бронхиолит Пневмония и коклюш Гастроэзофагеальный рефлюкс Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз Аспирация пищи или расстройства глотания Врожденные пороки сердца Врожденные пороки развития дыхательных путей: - подскладочный стеноз; - ларинготрахеомалация; - ларингеальная мембрана; - различные причины, приводящие к наружной компрессии дыхательных путей; - трахеопищеводные свищи; - дефекты бронхолегочных структур. Иммунодефициты Дискинезия реснитчатого эпителия
Дети до 3 лет	ОРВИ, бронхиолит и круп Пневмония и коклюш Аспирация, инородные тела дыхательных путей Муковисцидоз Эпиглоттит Анафилаксия Синдромы иммунодефицитов Синдром первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера)
3-12 лет	Гастроэзофагеальный рефлюкс Синуситы Другие инфекционные процессы, включая коклюш и круп Пневмония, включая микоплазменную Анафилаксия Туберкулез



доставки ингаляционных препаратов, но обеспечить полноценное поступление лекарственного средства в дыхательные пути пациента не способно: возникает утечка большого количества препарата в связи с отсутствием плотного контакта кожи пациента и стенки бутылки. В GINA основными средствами доставки называются спейсеры (и их вариации – бэби-халер, аэрокамбер) и небулайзер, и именно им необходимо отдавать предпочтение при выборе доставочного устройства. При этом первоочередная роль отводится именно спейсерам, а не небулайзерам, как можно было бы подумать.

Прежде чем верифицировать диагноз астмы у детей до 5-летнего возраста, клиницист должен быть готов провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, представленными в табл. 1.

Для осуществления дифференциальной диагностики необходим следующий объем исследований: общий анализ крови, уровень общего IgE, иммунограмма, потовая проба (определение хлоридов пота), уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина, туберкулинодиагностика, определение IgM и IgG к возбудителям

коклюша, паракоклюша, цитомегаловируса, хламидийной инфекции, микоплазме, гельминтозов, рентген-исследования органов грудной полости (в прямой, боковой проекциях, в том числе с применением контрастирования для исключения пороков развития трахеи и бронхов), бронхоскопия, фиброгастро-дуоденоскопия, ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов, при необходимости – магнитно-резонансная томография органов грудной полости, консультации врачей других специальностей – отоларинголога, невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, инфекциониста [1, 11].

Одним из тестов для подтверждения диагноза считают пробную противоастматическую терапию (ex juvantibus) (уровень доказательности D), которая заключается в лечении с помощью короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов в течение 8-12 недель. Если за этот период отмечается четкое клиническое улучшение в течении астмы, то диагноз высоко вероятен. Исходя из значительной вариабельности течения астмы у детей раннего возраста, для

подтверждения диагноза может потребоваться проведение пробного курса лечения не один раз. Если же пациент получает пробную антиастматическую терапию, но при этом не видит от нее должного эффекта – пересмотрите диагноз астмы!

В отношении диагностики гиперчувствительности у детей раннего возраста проведение кожного тестирования считается неинформативным, поэтому проводят исследование уровней специфических антител (IgE) к конкретным аллергенам.

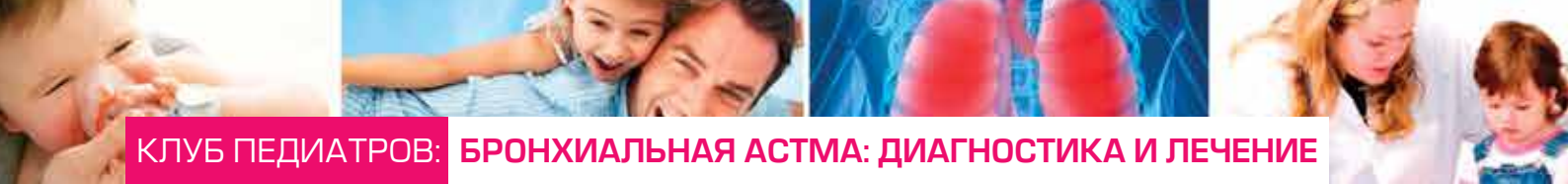
Таким образом, при наличии 4 и более эпизодов визинга или приступообразного сухого кашля у детей до 5 лет необходимо оценить вероятность или риск развития бронхиальной астмы. Вероятность правильного диагноза БА выше, если исключены все остальные возможные причины визинга и кашля, при наличии позитивного Asthma Predictive Index. В таком случае пациентам должна быть назначена пробная противоастматическая терапия, по эффективности которой (при условии высокого комплаенса) специалист сможет ответить на вопрос – астма ли это.

## Список литературы

1. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger (2008). Режим доступа: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. GINA (Global strategy for asthma management and prevention) (2011 Update). Режим доступа: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction / Saglani S., Malmstrom K., Pelkonen A.S., Malmberg L.P., Lindahl H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171(7). — P. 7227.
4. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 13041345.
5. Фурман Е.Г. Современные возможности оценки вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста // Режим доступа: [http://www.microrusmedical.ru/med\\_statia/vozmozhnosti\\_ocenki\\_funkcii\\_legkih](http://www.microrusmedical.ru/med_statia/vozmozhnosti_ocenki_funkcii_legkih)
6. Малюжинская Н.В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста (фармакотерапия, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения): Дис... канд. мед. наук: 14.03.06. «Фармакология, клиническая фармакология». — Волгоград, 2011. — 420 с.
7. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M. // Allergy. — 2008. — Vol. 63(1). — P. 534.
8. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing / CastroRodriguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Marninez F.D. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 14036.
9. Лапшин В.Ф. Критерии и сложности диагностики бронхиальной астмы у детей / Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. // Здоров'я України. — 2007. — № 51. — С. 4041.
10. Rachel G. Robinson. Pediatric asthma: principles and treatment / Rachel G. Robinson, Rajesh Kumar // Allergy and Asthma Proceedings. — 2012. — Vol. 33, № 3. — P. 3235.
11. Охотникова Е.Н. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Охотникова Е.Н. // Актуальные вопросы педиатрии. — 2009. — № 2(24). — С. 3239.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 2 (45)/2013





# Роль антилейкотриенового препарата монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой



Романова И.С.<sup>1</sup>, Кожанова И.Н.<sup>1</sup>, Гавриленко Л.Н.<sup>1</sup>, Давидовская Е.И.<sup>2</sup>, Сачек М.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>2</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>3</sup>РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, г. Минск

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека и представляет собой значительную социальную, эпидемиологическую, медицинскую и экономическую проблему. Около 300 млн человек в мире страдают от этой патологии, и их число увеличивается в 1,5 раза каждое десятилетие [22]. Распространенность астмы особенно высока в развитых странах. По результатам четырех крупных международных исследований (Asthma in America [43], Asthma Insights and Reality in Europe [47], Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific [34]), в странах Северной Америки астмой болеет каждый десятый человек, что составляет более 35,5 млн больных. В Западной Европе БА болеют почти 30 млн человек, причем за десять лет с 1996 по 2006 г. число больных удвоилось. По оценкам одного из исследований в Великобритании симптомы астмы, требующие постоянной фармакотерапии, отмечают примерно 3,4 млн человек, в том числе 1 из 7 детей в возрасте до 15 лет (1,5 млн) и 1 из 25 взрослых (1,9 млн человек) [43]. Распространенность астмы в развивающихся странах растет по мере урбанизации и повышения уровня жизни. По разным оценкам, БА зарегистрирована примерно у 40 млн человек в Южной и Центральной Америке, 50 млн человек в Африке и у 44 млн человек в Тихоокеанском регионе и Восточной Азии [34].

В Республике Беларусь в последние десятилетия исследователи также отмечают рост зарегистрированной заболеваемости БА. Общая заболеваемость увеличилась в 1,5 раза с 318,8 на 100 тыс. человек до 495,8 на 100 тыс. за 1991-2000 гг. [3]. Анализ общей заболеваемости астмой у детей Республики Беларусь по результатам мониторинга за период 1988-2003 гг. показал, что стандартизированный показатель увеличился в 3 раза (294,4 на 100 тыс. детского населения в 1988 г. и 846,8 на 100 тыс. в 2003 г.) [1]. Данные статистики за 2005-2010 гг. подтверждают эту тенденцию роста общей заболеваемости

у взрослого населения – рост в 1,2 раза (с 44 593 до 53 999 больных в общем по республике). Зарегистрированная общая заболеваемость у детей за тот же период остается стабильной и даже имеет тенденцию к снижению (с 19 193 до 18 915 больных) [8]. Таким образом, в соответствии с официальной статистикой астмой страдают около 0,57% населения (на 2010 год). Эта цифра значительно отличается от значений, полученных в эпидемиологических исследованиях в мире, что говорит о возможно недостаточной диагностике и учете заболевания [13, 34, 47]. Например, анализ количества больных

БА, зарегистрированных в 2004 г. по обращаемости в случайно выбранных четырех крупных поликлиниках с общей численностью населения от 130 600 человек, показал, что на диспансерном учете состояли больные БА преимущественно среднетяжелого течения, причем количество зарегистрированных случаев БА составляло 759, т.е. примерно 0,5% [2].

Рост распространенности заболевания влечет за собой увеличение экономического бремени. По утверждению ВОЗ, общие затраты, связанные с БА, превышают суммарные расходы на ВИЧ/ СПИД и туберкулез [58]. В развитых стра-



нах затраты на лечение одного больного составляют от 300 до 1300 долларов в год [53]. В 1994 г. прямые и не прямые расходы на БА составили около 12 млрд долл. [11]. Непрямые расходы включают, помимо материальных потерь самого пациента, расходы семьи, особенно если болен ребенок. В Великобритании 69% родителей или опекунов больных детей сообщали о необходимости пропускать работу из-за заболевания ребенка, а 13% сообщили о потере работы [13].

Последние десятилетия XX в. принесли значительные успехи в лечении БА. Во многом этому способствовало создание в 1989 г. Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma – GINA), объединяющей рекомендации ведущих мировых организаций (the National Heart, Lung and Blood Institute, the National Institutes for Health и др.), специалистов и ВОЗ. Документ создан на основе принципов доказательной медицины, регулярно пересматривается и способствует распространению лучшей клинической практики лечения и профилактики заболевания в разных регионах мира. Основа ведения БА, согласно документу, – объективная оценка симптомов, взаимодействие врача и больного, контроль окружающей среды и фармакотерапия.

GINA предусматривает ступенчатый подход к терапии с разделением лекарств на средства базисной терапии и скорой помощи. Способы доставки лекарственных средств (ЛС) могут быть как ингаляционными, так и пероральными, и инъекционными. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – самые эффективные из имеющихся средств базисной терапии. К препаратам выбора скорой помощи и профилактики бронхоспазма при физической нагрузке относятся  $\beta_2$ -агонисты короткого действия.

Ступенчатый подход к терапии реализуется путем выделения

ключевых групп препаратов, использование которых по отдельности или в виде комбинаций с последовательным усилением терапии позволяет контролировать заболевание. Стратегически в лечении БА выделяют 5 ступеней, отличающихся объемом терапии с усилением ее от меньшей ступени к большей. На всех ступенях лечения необходимы обучение пациента, контроль окружающей среды и уверенность в том, что неудача в лечении связана именно с тяжестью основного заболевания, а не с сопутствующими факторами (сопутствующие состояния, неумение пользоваться ингалятором и т.д.). Также допустимо использование ЛС быстрого действия для купирования или предупреждения приступа по потребности. Препаратами выбора для этой цели являются  $\beta_2$ -агонисты быстрого действия. К альтернативным препаратам для облегчения симптомов относятся ингаляционные антихолинергические средства, пероральные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, некоторые  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и теofilлин короткого действия. Регулярное использование  $\beta_2$ -агонистов короткого и длительного действия рекомендуется только в случае одновременного регулярного применения ИГКС [22].

Ступень 1 терапии включает использование только  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по потребности – этого достаточно для контроля заболевания. Ступень 2 предлагает альтернативный выбор между ИГКС в низких дозах (предпочтительно) или антилейкотриеновыми препаратами. Ступень 3 предполагает использование одной из следующих стратегий: низкие дозы ИГКС +  $\beta_2$ -агонист длительного действия; средние или высокие дозы ИГКС; низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновый препарат; низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения. Ступень 4 – добавление к предыдущему лечению одного из вариантов: сред-

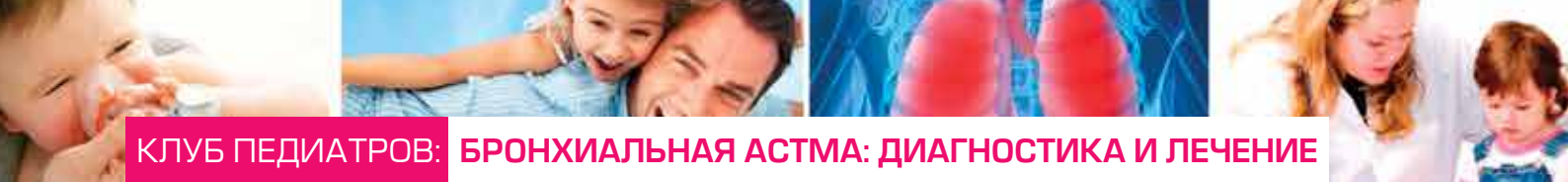
ние или высокие дозы ИГКС +  $\beta_2$ -агонист длительного действия; антилейкотриеновый препарат; теofilлин замедленного высвобождения. Ступень 5 включает использование минимально возможной дозы перорального глюкокортикостероида (ГКС) или антител к IgE [22].

В разделе GINA, посвященном вопросам лечения детей до 5 лет, определена стратегия терапии в зависимости от уровня контроля (1 – БА контролируется по мере необходимости  $\beta_2$ -агонистами быстрого действия; 2 – БА частично контролируется по мере необходимости  $\beta_2$ -агонистами быстрого действия; 3 – БА не контролируется или только частично контролируется низкими дозами ИГКС). Для каждого из этих трех уровней контроля определен перечень групп препаратов для базисной терапии. В первом случае предлагается продолжить применение  $\beta_2$ -агониста быстрого действия по потребности. Во втором случае предлагается альтернативный выбор между низкой дозой ИГКС (предпочтительно) или антилейкотриеновым препаратом. В третьем случае следует выбирать между удвоением дозы ИГКС и комбинацией ИГКС с антилейкотриеновым препаратом.

Несмотря на то что рекомендации, представленные в данном документе, подтверждены серьезной доказательной базой, ответственность за подбор терапии (с учетом соотношения стоимость/эффективность) для лечения ребенка ложится на лечащего врача, который обязан следовать рекомендациям регулирующих органов своей страны при выборе тактики лечения, препарата и дозировки [23].

Таким образом, GINA предусматривает использование антилейкотриеновых препаратов в качестве второй линии терапии как альтернативу низким дозам ИГКС, дополнительную терапию к ИГКС вместо  $\beta_2$ -агонистов длительного действия или удвоения дозы ИГКС в случае недо-





статочного контроля БА у детей и взрослых. Согласно данным клинических исследований, ИГКС превосходят антилейкотриеновые препараты по противовоспалительному действию, однако отличительной особенностью этой группы является возможность перорального приема (как у теофиллинов замедленного высвобождения) и самый благоприятный профиль безопасности на сегодняшний день. Актуальность обзора фармакологической и клинической эффективности данной группы препаратов в условиях Республики Беларусь обусловлена регистрацией в стране первого, помимо уже зарегистрированного брендового препарата Сингуляра® (Merck Sharp&Dohme Idea, Inc., Швейцария), дженерика монтелукаста – Синглоне® (Gedeon Richter Plc., Венгрия).

**Цистеиновые лейкотриены (ЦЛ).** Лейкотриены LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> с общим названием цистеиновые лейкотриены (CysLTs) – группа липидных высокоактивных веществ, образующаяся из арахидоновой кислоты в активированных эозинофилах, базофилах, тучных клетках и макрофагах [27]. Свое название эта группа веществ получила потому, что первые оригинальные молекулы были получены из лейкоцитов, их химическая структура содержит три двойные связи – «триен» и аминокислоту цистеин [17]. ЦЛ образуются в каскаде арахидоновой кислоты при ее распаде по 5-липооксигеназному пути [38]. Арахидоновая кислота образуется из мембранных фосфолипидов под действием фосфолипазы A<sub>2</sub>. Затем под действием 5-липооксигеназы образуется лейкотриен A<sub>4</sub> (5,6-oxido-7,9-trans-11,14-cis-eicosatetraenoic acid). Нестабильный лейкотриен A<sub>4</sub> быстро преобразовывается в лейкотриен C<sub>4</sub> или лейкотриен B<sub>4</sub>. В эозинофилах, тучных клетках и макрофагах, трех видах клеток, связанных с воспалением при БА, преобразуется в лейкотриен C<sub>4</sub> путем добавления глутаминовой кислоты

к атому углерода в положение C-6 лейкотриена A<sub>4</sub> под действием лейкотриен C<sub>4</sub>-синтазы. Во внеклеточном пространстве, куда лейкотриен C<sub>4</sub> переносится специфическим трансмембранным переносчиком, происходит отделение участка глутаминовой кислоты и формирование лейкотриена D<sub>4</sub> под действием гамма-глутанил-транспептидазы. Последний, в свою очередь, под действием внеклеточной дипептидазы преобразуется в лейкотриен E<sub>4</sub> [35].

ЦЛ – высокоактивные медиаторы воспаления, реализуют свои эффекты (бронхоконстрикцию, хемотаксис, гиперсекрецию) путем взаимодействия с двумя типами специфических сопряженных с G-белками рецепторов лейкотриенов – CysLT<sub>1</sub> (бронхоспазм) и CysLT<sub>2</sub> (изменение тонуса и проницаемости сосудов). Лейкотриен B<sub>4</sub> (образуется в нейтрофилах из лейкотриена A<sub>4</sub> под действием эпоксидной гидралазы) модулирует другой тип рецепторов – ЦГВ<sub>4</sub>-рецепторы (обеспечивают хемотаксис) [58]. CysLT<sub>1</sub> являются целью антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в том числе монтелукаста – мощного и высокоселективного антагониста лейкотриеновых рецепторов 1-го типа. Сродство монтелукаста к рецепторам в два раза выше естественных лигандов – лейкотриенов [20].

**Фармакология.** Монтелукаст ингибирует физиологическую активацию рецепторов лейкотриенов 1-го типа (CysLT<sub>1</sub>) лейкотриеном D<sub>4</sub> [20, 27, 35]. Он быстро всасывается после употребления, достигая максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>) через 3-4 ч. Средний уровень биодоступности составляет 64% при приеме дозы 10 мг [6, 38]. При приеме жевательной таблетки дозой 5 мг максимальная концентрация вещества в плазме достигается через 2-2,5 ч. Для этой формы средний уровень биодоступности составляет 73% натошак, при приеме препарата после еды биодоступ-

ность снижается до 63% [5, 38]. При приеме натошак жевательных таблеток с дозой монтелукаста 4 мг у детей 2-5 лет максимальная концентрация в плазме достигается через 2 ч [5, 38]. Более 99% монтелукаста связывается с белками крови. Препарат проникает через гемато-энцефалический барьер в минимальных количествах [4-6, 26, 38]. Метаболизм монтелукаста осуществляется при участии субъединиц 3A4 и 2C9 цитохрома P450. Исследования с микросомами печени человека показали, что монтелукаст в терапевтических концентрациях в плазме не ингибирует цитохромы P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Вклад метаболитов в терапевтический эффект монтелукаста минимален. В исследованиях с терапевтическими дозами монтелукаста метаболиты в равновесном состоянии в плазме ни у взрослых, ни у детей не обнаруживаются [56]. Выведение монтелукаста осуществляется преимущественно через желчь. Период полувыведения в исследованиях на здоровых добровольцах составил 2,7-5,5 ч. Фармакокинетические кривые одинаковы для пациентов всех возрастов и обоих полов [4-6, 38].

Для больных с легкой и средней степенью печеночной недостаточности коррекция дозы не нужна, однако исследования у пациентов с тяжелой степенью отсутствуют. Монтелукаст не исследовался у больных с почечной недостаточностью, так как его выведение осуществляется через желчь. В терапевтических дозах монтелукаст не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов, в свою очередь, фенобарбитал, индуктор микросомальных ферментов печени, снижает плазменную концентрацию монтелукаста на 40% [4-6, 38].

Монтелукаст хорошо переносится. Наиболее частые побочные эффекты включают головную боль, боль в животе, утомляемость, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, сыпь.



Вместе с тем в большинстве клинических исследований частота наступления нежелательных явлений в группе монтелукаста была сопоставима с плацебо или препаратом сравнения. Монтелукаст (Синглон®) показан для применения у детей и взрослых. На рынке Республики Беларусь он представлен в виде таблеток 10 мг (для детей старше 15 лет и взрослых), жевательных таблеток 5 мг (для детей от 6 до 14 лет) и жевательных таблеток 4 мг (для детей от 2 до 5 лет) [4-6]. Таблетки 10 мг могут применяться независимо от приема пищи, детские дозы необходимо принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды [4-6, 38]. Монтелукаст относится к противоастматическим средствам системного применения [25]. Монтелукаст также рекомендован для профилактики БА, преобладающим компонентом которой является бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки [16, 28, 37, 45]. Краткосрочные исследования у детей в возрасте 6-16 лет с БА физического напряжения продемонстрировали превосходство монтелукаста над плацебо на основании сокращения времени восстановления показателей функции внешнего дыхания после провокационной пробы [28, 37], улучшения ранней фазы реакции непосредственно после нагрузки и предотвращения реакции поздней фазы, провоцируемой физическим напряжением [37]. Регулярный прием (на протяжении месяца) монтелукаста обеспечивает долгосрочный протективный эффект по сравнению с плацебо в отношении бронхоспазма, обусловленного физическим напряжением у детей 6-12 лет с БА [16]. Авторы сравнительного исследования утверждают, что через 12 ч после приема монтелукаста отмечается максимальный защитный эффект, на который не влияет дополнительное назначение лоратадина у детей 7-13 лет с БА физического напряжения [46].

В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) дана

оценка влияния монтелукаста на течение аллергического ринита у взрослых пациентов [33, 41]. У детей 2-6 лет с аллергическим ринитом сравнение монтелукаста и цетиризина выявило равную эффективность этих препаратов по шкале оценки общих симптомов и на основании «Опросника качества жизни у детей с риноконъюнктивитом» [15]. Однако качество ночного сна у детей, принимающих монтелукаст, было значительно лучше в сравнении с группой принимавших цетиризин [15].

Для оценки клинической эффективности монтелукаста, его влияния на течение БА, а также определения безопасности применения препарата у детей с БА был проведен библиографический поиск по базе данных MEDLINE (с 1966 г. до февраля 2012 г.) и Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects (февраль 2012 г.). Далее проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске: Thorax, The American Journal of Managed Care, British Medical Journal, The New England Journal of Medicine, Фарматека, РМЖ, Consilium medicum, Pharmacoconomics, Journal of Managed Care Pharmacy, The Journal of American Medical Association, Journal of Allergy and Clinical Immunology, материалам конгрессов ISPOR. Также проведен поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency, The Global Initiative for Asthma. Кроме того, компания-производитель Синглоне (ООО «Гедеон Рихтер», Польша) предоставила информацию о клинической эффективности и исследованиях биоэквивалентности препарата.

В анализ были включены публикации результатов РКИ, со-

ответствующих следующим критериям: исследование монтелукаста в виде монотерапии или как дополнения к ИГКС у детей 2-5 и 6-17 лет, с астмой легкой или средней степени тяжести, язык публикации – английский или русский. Оцениваемые критерии эффективности: количество и качество обострений БА, число госпитализаций и обращений за неотложной помощью, число дней без симптомов БА и число дней с симптомами БА, количество используемых препаратов короткого действия для купирования симптомов БА помимо основной базисной терапии. Исследования, представляющие информацию о побочных эффектах, число летальных исходов, связанных с БА, и общее число летальных исходов. Длительность исследования – больше 12 недель. Публикации, отобранные при первоначальном поиске, анализировались независимо двумя авторами. Первоначально проводился анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации изучались полностью для отбора необходимых исследований. Включение исследований в анализ было согласовано со всеми авторами. Из 643 предварительно отобранных резюме публикаций в соответствии с критериями включения были выбраны 6 исследований (см. рисунок), подробный анализ которых представлен в таблице.

Оценка эффективности и безопасности монтелукаста у детей 2-5 лет с персистирующей и интермиттирующей БА дана в плацебо-контролируемых РКИ. В 48-недельном исследовании с включением детей 2-5 лет с интермиттирующей БА в качестве первичных конечных точек эффективности монтелукаста рассматривались эпизоды ухудшения БА, длящиеся 3 и более дней подряд с дневными симптомами, требующими применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, или ГКС (системных или инга-



ляционных), или госпитализации [12]. Отмечено снижение частоты использования системных ГКС на 31,6% ( $p = 0,024$ ) и ИГКС на 39,8% ( $p = 0,027$ ) на фоне применения монтелукаста. Время до наступления первого обострения составило в среднем 206 дней в группе монтелукаста (147 дней на фоне плацебо,  $p = 0,024$ ). Доля пациентов с эпизодами ухудшения астмы, длящимися свыше 3 дней подряд с дневными симптомами, требующими применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, была значительно ниже в группе, принимающих монтелукаст (45%) по сравнению с плацебо (56%,  $p = 0,008$ ). Также различия в пользу монтелукаста отмечены в отношении по крайней мере одного незапланированного визита к лечащему врачу по поводу астмы (37,0 и 42,4%). Как отметили авторы исследования, у детей 2-5 лет с интермиттирующей БА длительное применение монтелукаста безопасно и эффективность лечения препаратом не меняется на протяжении всего года [12].

Известно, что у детей с интермиттирующей астмой могут иметь место длительные бессимптомные периоды, а обострения БА носят четкий сезонный характер. В таком случае требуется кратковременное вмешательство, которое может начинаться до наступления периода, связанного с высоким риском вирусных инфекций и высокой вероятностью обострения заболевания. РКИ с включением детей 2-14 лет с интермиттирующей БА показало, что в период обострения назначение монтелукаста в амбулаторных условиях на срок не менее 7 дней или до истечения 48 ч с момента фиксации последних клинических проявления обострения (максимально до 20 дней) приводит к снижению на 28,5% абсолютного числа обращений за медицинской помощью (незапланированный визит к врачу, госпитализацию, оказание неотложной помощи в отделении интенсивной терапии). Хотя значимого влияния на частоту использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и системных

Анализ резюме публикаций, отобранных при первоначальном поиске ( $n = 643$ )

Публикации, не соответствующие задачам исследования по результатам анализа заголовков, ключевых слов и резюме ( $n = 627$ )

Анализ отобранных полнотекстовых статей для более детальной оценки ( $n = 16$ )

Клинические исследования, включенные в дальнейший анализ ( $n = 6$ )

Клинические исследования исключены ( $n = 10$ ), так как не соответствуют критериям:

- исследования монтелукаста в виде монотерапии или как дополнение к ИГКС;
- возраст детей 2–5 или 6–17 лет;
- астма легкой или средней степени тяжести;
- язык публикации – английский или русский;
- указанное количество и степень тяжести обострений БА;
- число госпитализаций и обращений за неотложной помощью;
- число детей без симптомов БА;
- число детей с симптомами БА;
- количество используемых препаратов короткого действия для купирования симптомов БА помимо основной базисной терапии;
- информация о побочных эффектах;
- число летальных исходов, связанных с БА, и общее число летальных исходов;
- длительность исследования больше 12 недель.

Рисунок. Стратегия анализа публикаций, отобранных при систематическом поиске

ГКС не было отмечено, количество эпизодов астмы, требующих обращения за медицинской помощью, уменьшилось на 24,6% в группе монтелукаста. Кроме того, эпизодическое лечение монтелукастом в период обострения значительно повлияло на количество пропущенных дней в школе и время отсутствия на работе родителя или опекуна [49].

Детям 2-5 лет с персистирующей астмой монтелукаст назначали в 12-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [32]. В результате применения препарата улучшились параметры контроля БА независимо от сопутствующей терапии: ИГКС (применяли 27% пациентов в группе монтелукаста и 29% в группе плацебо)



Таблица. Краткая характеристика клинических исследований, включенных в анализ

Автор, год	Дизайн	Декларируемая степень тяжести астмы	Длительность исследования	Группы сравнения	Пол (м/ж, %)	ОФВ1 при включении в исследование (% от должного) ± ст. откл. (минимум – максимум)	Число участников в группах	Средний возраст ± ст. отклон. (минимум – максимум)
Sorkness, 2006	Рандомизированное контролируемое клиническое исследование	Легкая и средняя тяжесть персистирующая астма	12 мес.	Флутиказона пропионат 100 мг два раза в сутки	59,4/40,6	7,8 ± 12,2	96	9,8 ± 2,2 лет
				Флутиказона пропионат 100 мг /сальметерол 50 мг утром и сальметерол 50 мг вечером	64,9/35,1	96,8 ± 11,2	94	10,3 ± 2,1 лет
				Монтелукаст 5 мг один раз в сутки	57/43	97,7 ± 13,6	95	9,6 ± 2,2 лет
Bisgaard, 2004	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	Легкая интермиттирующая астма	12 мес.	Монтелукаст 4 мг или 5 мг в зависимости от возраста	62/38	–	278	44 мес. (24–72) / 3,6 лет (2–6)
				Плацебо	65/35	–	271	45 мес. (24–72) / 3,75 лет (2–6)
Knorr, 2001	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	Персистирующая астма	12 нед.	Плацебо	58/42	–	228	3,6 ± 1,1 (2–6) лет
				Монтелукаст 4 мг	59/41	–	461	3,6 ± 1,1 (2–6) лет
Garcia, 2005	Многоцентровое рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование	Легкая персистирующая астма	12 мес.	Монтелукаст 5 мг один раз в сутки	64,8/35,2	86,8 (34,2–129)	495	9 (6–14) лет
				Флутиказона пропионат 100 мг два раза в сутки	58,5/41,5	87,7 (51,8–125)	499	9 (5–15) лет
Ostrom, 2005	Рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование	Персистирующая астма	12 нед.	Флутиказона пропионат 50 мг два раза в сутки	63/37	75,4 ± 9,4	172	9,1 (5–12) лет
				Монтелукаст 5 мг один раз в сутки	68/32	76,4 ± 8,5	170	9,6 (6–12) лет
Szeffler, 2007	Открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование	Легкая астма или повторяющиеся более 3 раз эпизоды свистящих хрипов	52 нед.	Будесонид порошок для ингаляций 0,5 мг	61,9/38,1	89,88	197	4,6 ± 2,0 лет
				Монтелукаст 4 мг или 5 мг один раз в день	59,9/40,1	91,67	197	4,7 ± 1,9 лет



и кромогликат натрия (11% в группе плацебо и 14% в группе монтелукаста) [32]. Преимущества монтелукаста выявлены при оценке ночных ( $p = 0,026$ ) и дневных симптомов: кашель ( $p = 0,003$ ), свистящее дыхание ( $p = 0,042$ ), затрудненное дыхание ( $p = 0,007$ ), ограничение активности ( $p < 0,001$ ). Частота применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия как средства первой помощи снизилась на 6,25% (ДИ 95%: 2,43-10,06%,  $p = 0,001$ ). В группе монтелукаста достоверно уменьшилось применение системных ГКС ( $p = 0,008$ ), на 5,57% увеличилось число дней без симптомов астмы (ДИ 95%: 1,23-9,91%,  $p = 0,012$ ), снизилась, хотя и статистически недостоверно, доля пациентов, перенесших хотя бы одно обострение (с 32 до 26%,  $p = 0,107$ ). Эффект лечения достигался уже после применения первой дозы [32]. «Золотым стандартом» базисной терапии для детей и взрослых с БА являются ИГКС [19, 23, 24, 42, 57]. Эта группа препаратов используется в качестве контроля при проведении РКИ других ЛС альтернативной терапии, включая монтелукаст [21, 44, 51, 55].

РКИ детей 6-14 лет с легкой персистирующей БА показало, что доля дней без симптомов БА (определены как отсутствие необходимости применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, системных ГКС или других препаратов для лечения астмы, обращений к врачу или в отделение интенсивной терапии, отсутствие необходимости госпитализации) составила 84,0% в группе детей ( $n = 495$ ), принимающих монтелукаст 5 мг в день и 86,7% в группе детей ( $n = 499$ ), принимающих флутиказон пропионат 100 мкг дважды в день [21]. В среднем за 12 месяцев исследования на фоне применения ИГКС число дней с использованием  $\beta_2$ -агонистов короткого действия уменьшилось на 25,4% (при назначении монтелукаста – на 22,7%). Дополнительное ле-

чение астмы (за исключением  $\beta_2$ -агонистов короткого действия) потребовалось 20,7% детей в группе монтелукаста и 13,5% в группе ИГКС (из которых 17,5 и 10,5% соответственно использовали системные ГКС, по другим дополнительно назначаемым препаратам различий в группах не было). И хотя количество детей с обострением астмы к концу исследования было ниже в группе ИГКС в сравнении с группой монтелукаста – 25,6 и 32,2% соответственно (относительный риск 1,26; 95% ДИ 1,04-1,52), количество обострений в год было одинаковым между группами. Оба препарата улучшили качество жизни: при применении монтелукаста балльная оценка увеличилась с 5,4 до 6,3, в группе флутиказона пропионат – с 5,3 до 6,4 ( $p < 0,001$ ) [21].

В исследовании РАСТ (Pediatric Asthma Controller Trial) проведено сравнение эффективности трех режимов лечения персистирующей астмы легкой и средней степени тяжести у детей 6-14 лет в течение 48 недель [51]. В общей сложности 285 детей были рандомизированы в группу монотерапии флутиказоном (100 мкг два раза в день), в группу, принимающих РАСТ-комбинацию: утром – флутиказон пропионат 100 мкг и сальметерол 50 мкг, вечером – сальметерол 50 мкг, и в группу монтелукаста (5 мг вечером). По окончании исследования процент дней контроля астмы (дни без применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия) составил 64,2% для монотерапии флутиказоном пропионат, 59,6% для РАСТ-комбинации и 52,5% для монотерапии монтелукастом ( $p = 0,004$  при сравнении флутиказона пропионата и монтелукаста). В отличие от монотерапии монтелукастом (17,8%), на фоне применения флутиказона пропионата (26,4%) и при назначении РАСТ-комбинации (26,8%) отмечается больший процент дней свободных от эпизодов обострения астмы. По результа-

там исследования указаны преимущества ИГКС по сравнению с монтелукастом в случае необходимости применения преднизолона ( $p = 0,002$ ) и назначения дополнительного лечения БА ( $p = 0,015$ ), но различий между РАСТ комбинацией и монтелукастом по этим параметрам не было. На протяжении исследования зарегистрировано 28 эпизодов дополнительного лечения БА: 5 эпизодов в группе флутиказона пропионата, 8 – в группе РАСТ и 15 – в группе монтелукаста; статистически достоверная разница при сравнении группы ИГКС и монтелукаста ( $p=0,04$ ). В 25 случаях потребовалось назначение преднизолона, в 3 – госпитализация (0 в группе флутиказона пропионата, 2 в группе РАСТ и 1 в группе монтелукаста). Назначение ИГКС улучшило показатели ОФВ<sub>1</sub> (объема форсированного выдоха за 1 секунду) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в сравнении с монтелукастом ( $p < 0,001$ ) [51]. Так называемая РАСТ – комбинация не имеет преимуществ перед монотерапией флутиказоном по показателям контроля астмы у детей 6-14 лет. Такой результат отличается от данных, полученных в исследованиях с включением взрослых пациентов, у которых применение длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов улучшает бронходилатацию. Тем не менее включение этих препаратов позволяет снизить дозу ИГКС у детей с неконтролируемой астмой.

Применение флутиказона пропионата в дозе 50 мкг дважды в день по сравнению с приемом монтелукаста 5 мг/сут на протяжении 12 недель у детей 6-12 лет, страдающих персистирующей БА, более эффективно влияет на функцию легких, и течение заболевания [44]. Исследование показало, что в группе детей, принимающих ИГКС ( $n=172$ ), получен значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> ( $p=0,002$ ), утренней и вечерней пиковой скорости выдоха (ПСВ) ( $p=0,004$  и 0,020 соответственно) по сравнению с



исходными величинами. Увеличилась доля свободных от приема препаратов дней ( $p=0,002$ ), значительно снизилась балльная оценка ночных симптомов ( $p < 0,001$ ). Доля дней без симптомов астмы ( $p=0,087$ ), балльная оценка дневных симптомов ( $p=0,202$ ), использование в дневное время  $\beta_2$ -агонистов короткого действия ( $p=0,100$ ) не различались в обеих группах [44].

В сравнительном исследовании, включающем детей дошкольного возраста (2-8 лет) с легкой персистирующей астмой или с эпизодами свистящего дыхания и получающих либо суспензию будесонида 0,5 мкг либо монтелукаст 4 или 5 мг в зависимости от возраста, авторы не отметили статистической разницы между группами по времени, когда впервые появилась необходимость дополнительного лечения БА (увеличение дозы ИГКС или назначение системного ГКС для лечения обострения легкой или средней степени тяжести соответственно,  $p = 0,285$ ) [55]. Отсутствие статистически значимого различия между двумя группами лечения по первичному показателю авторы объясняют как более легкой астмой, основываясь на небольшой доле пациентов, использовавших ИГКС до скрининга (12,4%) и принимавших преднизолон на протяжении 52 недель (28,8%), так и тем, что тяжесть астмы могла измениться (улучшиться) спонтанно за период исследования. На результат могла повлиять также приверженность пациентов к лечению – менее 80% в двух группах (в других исследованиях около 90%) [21, 44, 51]. Доля детей, получающих более одного курса дополнительного лечения БА (увеличение дозы ИГКС или назначения преднизолона), к 12-й неделе исследования составила 29,1% в группе ИГКС и 38,6% в группе монтелукаста; к 26-й неделе – 41,3 и 48,2% соответственно; к 52-й неделе – 52,0 и 56,9% соответственно. На

фоне применения будесонида частота обострения БА к концу исследования была на 24,5% ниже, чем в группе, принимающих монтелукаст ( $p = 0,050$ ). Доля детей, которые получали системные ГКС по поводу тяжелого обострения БА, к 12-й неделе составила 10,7% в группе ИГКС и 14,7% в группе монтелукаста; к 26-й неделе – 17,3 и 22,3% соответственно; к 52-й неделе – 25,5 и 32,0% соответственно. Частота тяжелых обострений БА, потребовавших назначения системных ГКС, была ниже в группе будесонида в сравнении с монтелукастом (0,52 и 0,67,  $p = 0,149$ ), со снижением общего числа курсов дополнительного назначения системных ГКС на 22,7% в группе ИГКС. Исследования показателей функции легких, в частности ПСВ, различались в двух группах к 52-й неделе исследования в пользу будесонида: утренняя ПСВ – 28,39 и 20,63; вечерняя ПСВ – 25,25 и 16,85 [55].

Рассмотренные исследования подтверждают хорошую переносимость монтелукаста у детей 2-14 лет. Ни в одном из них не было отмечено различий по частоте развития побочных эффектов, связанных с применением препаратов. Безопасность применения монтелукаста сочетается с быстрым терапевтическим эффектом.

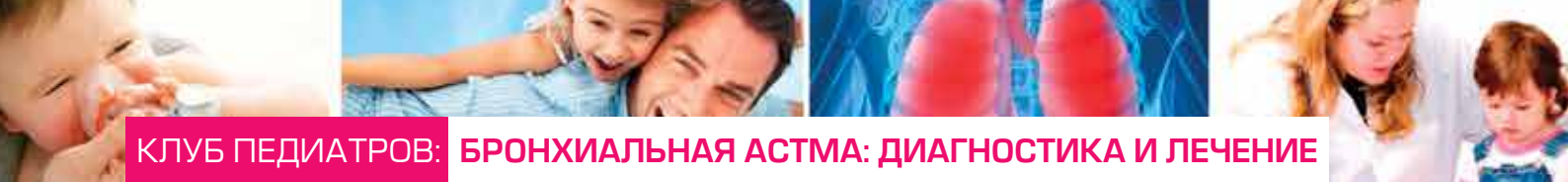
Так, у детей с персистирующей астмой, продемонстрировано наступление действия препарата в течение первых суток применения [31, 30], а при внутривенном введении монтелукаста в период обострения астмы достигнута значительная бронходилатация в пределах 10 минут [14].

Авторы представленных выше исследований указывают на статистически значимое снижение количества эозинофилов в периферической крови на фоне применения монтелукаста, что подтверждает его противовоспалительные свойства [12, 21, 32].

Практически во всех ци-

тируемых исследованиях дана оценка влиянию монтелукаста на частоту использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия – показатель, отражающий качество жизни больных и уровень контроля БА [40]. Статистически значимые различия по частоте назначения  $\beta_2$ -агонистов получены в плацебо-контролируемых исследованиях. По сравнению с плацебо у детей 2-5 лет с персистирующей БА использование  $\beta_2$ -агонистов короткого действия снизилось с 5,6 дней в неделю в двух группах до 3,4 дней в неделю в группе, принимающих монтелукаст, и 3,8 дней в неделю в группе плацебо [32]. Различия между группами составили 0,4 дня в неделю, что приближается к результатам другого плацебо-контролируемого исследования у детей, в котором на фоне применения будесонида 0,25 мкг в день по сравнению с плацебо различия в среднем составили 0,6 дней в неделю [29]. У детей 2-5 лет с интермиттирующей астмой постоянное применение монтелукаста по сравнению с плацебо на протяжении года снизило количество эпизодов ухудшения астмы, требующих применения  $\beta_2$ -агонистов [12]. У детей 6-14 лет с легкой персистирующей БА и в группе монтелукаста и в группе флутиказона снижение в использовании  $\beta_2$ -агонистов короткого действия составило более 50% в сравнении с исходными данными за первые 4 месяца терапии [21]. Такие же результаты получены в исследовании у детей 6-14 лет с БА легкой и средней степени тяжести за 8 недель использования монтелукаста по сравнению с плацебо. Использование в дневное время  $\beta_2$ -агонистов короткого действия у детей 6-12 лет, страдающих персистирующей БА, за 12 недель было сопоставимо в группе, принимающих ИГКС (флутиказона пропионат 50 мкг дважды в день) и в группе, принимающих монтелукаст 5 мг/сут ( $p = 0,100$ ) [44]. По завершению исследования РАСТ





доля дней с использованием  $\beta_2$ -агонистов короткого действия составила 35,8% для монотерапии флутиказоном пропионат и 47,8% для монотерапии монтелукастом ( $p = 0,004$ ) [51].

Один из неблагоприятных эффектов ГКС, связанных с их системным действием, – влияние на рост детей. Воздействие ИГКС на этот параметр остается спорным. В нескольких исследованиях выявлено подавление роста на фоне применения ИГКС в зависимости от препарата, дозы и способа доставки [1, 48, 50]. Результаты мета-анализа исследований применения беклометазона 200 мкг два раза в день у детей с легкой и среднетяжелой БА указывают на снижение линейного роста (на 1,54 см в год) [50]. У детей с персистирующей астмой, принимающих флутиказон 100 мкг два раза в день, разница в росте через год лечения составила 0,42 см в год по сравнению с плацебо (хотя разница была статистически недостоверна) [1]. Сравнительное исследование показало, что дети, принимающие флутиказон, через 12 мес. были на 0,41 см ниже по сравнению с детьми, принимающими монтелукаст [21]. В исследовании РАСТ различия в росте среди детей, на фоне трех схем терапии астмы составили 0,4 и 0,46 см в группе флутиказона и РАСТ-комбинации к концу исследования по сравнению с группой монтелукаста ( $p = 0,13$  и  $0,80$  соответственно) [51]. Изменений роста не отмечено в сравнительном исследовании будесонида (от 110,1 до 116,6 см) и монтелукаста (от 110,3 до 117,1 см) [55]. Тем не менее при назначении ИГКС необходимо использовать минимальную дозу, которая позволяет эффективно контролировать симптомы астмы у ребенка и внимательно следить за ростом.

Признаками недостаточного контроля БА являются ночные симптомы, которые могут быть

предикторами неблагоприятного исхода и неотложным поводом для пересмотра схемы лечения пациента [36, 39, 52]. Ночные симптомы астмы отрицательно влияют на успеваемость детей в школе, а также на работоспособность родителей [18]. Монтелукаст в плацебо-контролируемых исследованиях эффективно снижал оценку ночных симптомов астмы [32], однако при сравнении с ИГКС преимущества не было выявлено [44].

В Республике Беларусь выполнено единственное проспективное исследование с включением монтелукаста в схему лечения детей 6-14 лет с аллергической формой БА с легким течением (11 человек), средней степени тяжести (71 ребенок) и тяжелой степени тяжести (4 человека) на протяжении двух месяцев [9].

В процессе терапии монтелукастом отмечено достоверное снижение бронхиальной гиперреактивности, снижение содержания маркеров аллергического воспаления (специфических IgE, катионного белка эозинофилов, общего IgE). Терапия монтелукастом у детей с БА существенно повлияла на увеличение значения  $ОФВ_1$  и улучшение проходимости особенно на уровне дистальных бронхов. В ходе исследования в группе монтелукаста не было отмечено побочных эффектов, случаев прекращения терапии из-за недостаточной эффективности, необходимости применения дополнительной поддерживающей базисной терапии.

Проведенное исследование показало хороший терапевтический эффект монотерапии монтелукастом у детей с БА легкой и средней степени тяжести. Субъективное улучшение отмечалось при анализе дневников, заполняемых детьми или их родителями в виде улучшения оценки дневных симптомов астмы, уменьшения частоты ночных пробуждений, снижения потребности в при-

еме  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, уменьшения числа дней с утренними симптомами астмы, уменьшения и/или исчезновения симптомов аллергического ринита, конъюнктивита. Дети и их родители отмечали увеличение объема доступных физических нагрузок [9].

Сравнительные клинические исследования показывают, что ИГКС в качестве монотерапии представляют собой наиболее эффективные астма-контролирующие препараты у детей дошкольного и школьного возраста с персистирующей астмой, особенно с низкими показателями функции легких и высоким уровнем маркеров аллергического процесса [54].

Монтелукаст может быть препаратом выбора у детей с интермиттирующей или персистирующей БА легкой степени тяжести в случае невозможности использования ингаляционных препаратов, при наличии сопутствующего аллергического ринита, противопоказаний или невозможности использования ИГКС. В случаях плохо контролируемой или неконтролируемой астмы монтелукаст необходимо рассматривать как альтернативу увеличению дозы ИГКС в качестве компонента комбинированной терапии.

Широкое применение в клинической практике антилейкотриеновых препаратов, в частности монтелукаста, в значительной степени ограничивается их стоимостью. Появление на рынке Беларуси производимого в Европе дженерика монтелукаста Синглона® («Гедеон Рихтер» ОАО, Венгрия) с более благоприятным финансовым профилем требует проведения экономических исследований антилейкотриеновых препаратов в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Список литературы  
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинские новости», 9/2012, с.62-69

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



#### Способ применения и дозы:

Таблетки жевательные, 5 мг:

доза для детей 6-14 лет: одна таблетка по 5 мг один раз в сутки (вечером, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи). Подбирать дозировку в этой возрастной группе не требуется.

Таблетки жевательные, 4 мг:

Доза для детей 2-5 лет: одна таблетка по 4 мг один раз в сутки (вечером, за 1 час до или через 2 часа после приема пищи). Подбирать дозировку в этой возрастной группе не требуется.

#### Противопоказания:

гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 2 лет; фенилкетонурия.

#### Особые указания:

пациентам не следует принимать жевательные таблетки препарата Синглон для купирования острых приступов бронхиальной астмы. Препарат Синглон не должен резко заменять ингаляционные или пероральные глюкокортикостероиды.

Отсутствуют данные, свидетельствующие о возможности снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов при сопутствующем применении препарата Синглон.

Беременность и период лактации:

Синглон может применяться при беременности и в период кормления грудью, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Препарат Синглон не влияет на способность пациентов к управлению автомобилем или другими механизмами. Однако, в очень редких случаях, у пациентов отмечалась сонливость.

#### Лекарственные взаимодействия:

Синглон может назначаться совместно с другими препаратами, назначаемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

Препарат в рекомендованных дозах не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику следующих лекарств:

теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, диклоксин и варфарин.

Поскольку в метаболизме препарата Синглон принимает участие CYP 3A4, следует проявлять осторожность, особенно у детей, при применении препарата с такими индукторами CYP 3A4 как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

#### Показания к применению:

- в качестве дополнительной терапии для лечения персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести у пациентов, заболевание которых не контролируется приемом ингаляционных глюкокортикостероидов, и используемых при необходимости  $\beta_2$ -агонистов короткого действия не обеспечивающих должного клинического эффекта

- альтернативная терапия низким дозам ингаляционных кортикостероидов для пациентов с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих перорального приема глюкокортикостероидов

- для пациентов, не способных применять ингаляционные глюкокортикостероиды
- профилактика бронхиальной астмы, преобладающим компонентом которой является бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки

#### Побочные действия:

повышенная склонность к кровотечениям; реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; эозинофильные инфильтраты печени; нарушения сна, депрессия; головная боль, головокружение, сонливость, парестезии/гипестезия, конвульсии; учащенное сердцебиение; тошнота, рвота, сухость во рту, жажда, диспепсия, диарея, боль в области живота; повышенное содержание трансаминаз в сыворотке крови, холестатический гепатит; ангионевротический отек, появление экземозов, крапивница, зуд, сыпь; артралгия, миалгия; астения/усталость, недомогание, отеки.

#### Условия отпуска из аптек:

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению!

РК-ПС-5-№018437, РК-ПС-5-№018438 от 29.11.2011.

Разрешение на рекламу №4172 от 17.07.2013.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в РК

г. Алматы, ул. Нурлыбаева, 11

тел.: (727) 258 26 22 (23), факс: (727) 262 00 58, e-mail: info@richter.kz



# Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение

Котлукова Н.П.<sup>1</sup>, Михайлова С.В.<sup>2</sup>, Букина Т.М.<sup>3</sup>, Захарова Е.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

<sup>2</sup>ФГБУРДКБ Минздрава России

<sup>3</sup>ФГБУМГНЦ РАМН, г. Москва

**Болезнь Помпе является редким (орфанным) наследственным заболеванием, которое относится к лизосомным болезням накопления и может рассматриваться как сердечный гликогеноз II типа, а также как тяжелое нервно-мышечное заболевание или метаболическая миопатия. Выявляемость данной патологии среди врачей различного профиля крайне низкая, что обусловлено как редкостью патологии, так и клинико-генетическим полиморфизмом заболевания. Наиболее тяжелая форма болезни Помпе – младенческая (инфантильная). Она характеризуется прогрессивностью течения и летальным исходом в течение первого года жизни. Возможность проведения фермент-заместительной терапии при данном заболевании, позволяющей улучшить прогноз и качество жизни пациентов, определяет актуальность ранней диагностики болезни Помпе.**

**В статье описываются клиника, современные методы диагностики и лечения инфантильной формы болезни Помпе. Представлен собственный опыт диагностики и лечения младенческой формы болезни Помпе на основании демонстрации 3 клинических случаев заболевания. Обсуждаются особенности каждого ребенка, подтверждающие клинико-генетическое разнообразие данной патологии.**

## Введение

Болезнь Помпе (БП) – редкое (орфанное) аутосомно-рецессивное заболевание. Классифицируется как лизосомная болезнь накопления после открытия Chrisiande Duve клеточных органелл – лизосом и обнаружения Henry-Gery Hers связи между причиной этой болезни и наследственным дефицитом фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы или кислой мальтазы в лизосомах. Недостаточность данного фермента приводит к внутрилизосомному накоплению гликогена. БП в равной степени можно рассматривать как нейромышечное заболевание, метаболическую миопатию и сердечный гликогеноз II типа. Редкость патологии, а также выраженный клинический и генетический полиморфизм затрудняют ее своевременную диагностику [1-6].

Эффективность патогенетического лечения, разработан-

ного для БП, тесно связана со временем постановки диагноза. Поэтому очевидно, что ранняя диагностика БП важна не только для медико-генетического консультирования, она также имеет принципиальное значение для своевременного начала патогенетической терапии, положительно влияя на продолжительность и качество жизни пациентов.

## Эпидемиология, генетика и основные механизмы патогенеза

Суммарная частота всех форм БП оценивается как 1:40 000 [7]. В зависимости от страны и этнической принадлежности частота БП колеблется от 1:14 000 до 1:300 000 [8]. Младенческая (ювенильная) форма БП довольно часто встречается среди афроамериканцев, а также в южном Китае и на Тайване, в то время как взрослая форма заболевания – в

Голландии. Частота встречаемости БП в России неизвестна.

Ген, кодирующий кислую мальтазу (GAA), картирован на хромосоме 17q25.2-q25.3 [9, 10]. Он состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Ген GAA кодирует белок – кислую  $\alpha$ -1,4-глюкозидазу, относящуюся к группе лизосомальных гидролаз. Фермент кислая  $\alpha$ -1,4-глюкозидаза синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивает деградацию гликогена. Недостаточность данного фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах различных тканей, при этом наиболее подвержены этому процессу сердечные, скелетные мышцы и гладкая мускулатура [1, 11].

В настоящее время в гене GAA описано 360 патогенных мутаций, приводящих к развитию БП, а также большое число полиморфных вариантов. Существует широкое клиническое меж- и внутрисемей-

ное разнообразие заболевания. Активно изучаются его генофенотипические корреляции. Внутри одной семьи с одинаковыми патогенными мутациями описаны больные как с младенческой, так и с взрослой формами заболевания. Показано, что миссенс-мутации и мутации сплайсинга в гене GAA могут приводить как к полному, так и к частичному снижению активности фермента, что обуславливает развитие как ранней, так и поздней форм БП [12, 13]. В некоторых случаях удалось установить четкие генофенотипические корреляции. Так, при младенческих формах нонсенс-мутации практически всегда сочетаются с нулевой активностью фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Например, нонсенс-мутация p.Arg854Ter, часто встречающаяся у африканцев или афроамериканцев, сопряжена с ранним началом и тяжелым клиническим фенотипом болезни. Голландскими исследователями было показано, что делеции в 18-м экзоне гена БП (c.2481+102\_2646+31del; c.2482\_2646del) коррелируют с развитием тяжелой младенческой формы заболевания, а мутация c.33613T>G нередко обнаруживается у пациентов с поздней формой БП и не встречается при младенческой форме [11, 14, 15].

### Клинические проявления

По тяжести и срокам манифестации клинических фенотипов при БП различают младенческую (инфантильную, или раннюю) и позднюю (юношескую и взрослую) формы заболевания [5]. Редко встречается внутриутробная форма БП, которая характеризуется неиммунной водянкой плода с его возможной антенатальной гибелью из-за развития тяжелой сердечной недостаточности.

Младенческая форма БП манифестирует в первые месяцы жизни с развития симптомокомплекса «вялого ребенка», который характеризуется диффузной мышечной гипотонией, сухожильной гипорефлексией, буль-

барным синдромом и прогрессирующим течением. Несмотря на мышечную слабость, наблюдается псевдогипертрофия, преимущественно икроножных мышц, которые при пальпации обычно имеют плотную консистенцию. Часто у таких пациентов наблюдаются нарушения вскармливания в виде дисфагии в результате слабости мышц глотки, гортани и языка. Нередким симптомом болезни являются хронический аспирационный синдром и/или аспирационные пневмонии, что связано с прогрессирующей слабостью межреберных мышц и диафрагмы. Более чем у половины больных также отмечается макроглоссия, умеренная гепатомегалия или их сочетание [5]. Нередко у таких пациентов ко 2-му полугодю жизни развивается выраженная кардиомегалия, которая с возрастом продолжает прогрессировать. Накопление гликогена в миокарде вызывает утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП).

В результате возникает вторичная метаболическая гипертрофическая кардиомиопатия с нарушением функции миокарда по рестриктивному типу, которая постепенно может трансформироваться в дилатационную кардиомиопатию с прогрессирующей сердечнолегочной недостаточностью. При некоторых вариантах младенческой формы БП слабость скелетных мышц выражена более существенно, чем слабость сердечной мышцы. Довольно часто встречается вторичный фиброэластоз эндокарда [1-3].

У больных с младенческой формой БП часто наблюдаются ателектазы легких, в том числе нижней доли левого легкого из-за сдавливания левого главного бронха гипертрофированным сердцем. Частые инфекции дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) служат причиной поступления пациентов в инфекционные стационары. Тревожными и опасными симптомами

являются респираторные нарушения, возникающие у больных во сне по типу апноэ/гипопноэ со снижением оксигенации крови. Проявления бронхообструкции не типичны для БП. Бронхиальная астма может развиваться у пациентов с наследственной предрасположенностью к данной патологии [5]. Для купирования симптомов дыхательной недостаточности применяются различные методы респираторной поддержки (аппараты SiPAP, BiPAP), включающие интубацию и подключение к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Пациентам, постоянно находящимся на ИВЛ, проводится трахеостомия.

В менее тяжелых случаях необходима частая санация носоглотки и верхних дыхательных путей, проведение массажа и физиотерапевтических процедур для предотвращения застойных явлений в легких. Ослабленным детям грудного возраста показана постановка назогастрального зонда с целью предотвращения развития гипотрофии и аспирации, обусловленной имеющейся дисфагией во время вскармливания.

В крови повышается уровень креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) вследствие фрагментации миофибрилл. Электрокардиография регистрирует укороченный интервал P-R, нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS. Эти признаки типичны для заболевания, что позволяет отличить его от других кардиомиопатий. Младенческая форма БП, дебютирующая на первом году жизни, характеризуется быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от развития сердечно-легочной недостаточности или инфекций дыхательных путей обычно в течение первого года жизни.

В отличие от инфантильных форм, поздние формы БП развиваются в любом возрасте старше первого года жизни.



Ювенильный, или «мышечный», вариант характеризуется более поздней манифестацией (детский или юношеский возраст), более мягким течением и преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Патология сердца часто не вызывает жалоб и требует динамического наблюдения. Гепатомегалия встречается гораздо реже, в единичных случаях – макроглоссия.

Взрослый вариант болезни характеризуется манифестацией болезни в возрасте 20-50 лет, медленно прогрессирующей проксимальной миопатией и/или симптомами дыхательной недостаточности при отсутствии кардиомегалии. Развиваются бульбарные нарушения – дисфония и дизартрия. По мере прогрессирования болезни у пациентов исчезает способность к самостоятельному передвижению, они не могут обходиться без ИВЛ. Дыхательная недостаточность является причиной тяжелой инвалидизации и высокой летальности при этой форме болезни. Наличие дыхательной недостаточности характерно для 1/3 взрослых пациентов.

Возраст смерти при БП варьирует от раннего детского до пожилого и зависит от скорости прогрессирования болезни, степени вовлечения дыхательных мышц и присоединения интеркуррентных легочных инфекций.

Клинический полиморфизм заболевания в первую очередь определяется степенью остаточной активности фермента и типом мутации. Имеет место обратная корреляция между возрастом дебюта болезни и уровнем остаточной активности фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы. Остаточная активность фермента при инфантильной форме составляет примерно 1% от нормы и достигает 40% от нормы при поздно дебютирующих вариантах.

Диагноз БП может быть верифицирован прижизненно на основании патогномичного клинического симптомокомплекса и своевременного биохимического

и медико-генетического обследования, включающего энзимодиagnoстику с определением активности  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в крови и методы ДНК-анализа.

Открытие клеточных поверхностных рецепторов, участвующих в транспортировке лизосомных ферментов в ткани-мишени, сделало возможным при некоторых видах лизосомных болезней накопления проведение фермент-заместительной терапии (ФЗТ). Такое лечение в настоящее время доступно при болезнях Гоше, Фабри и мукополисахаридозах I типа (синдром Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе), II типа (синдром Хантера), VI типа (синдром Марото-Лами). Применяется субстратредуцирующее лечение при болезни Ниманна-Пика (тип C). ФЗТ рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -1,4-глюкозидазой, разработанной с помощью методов генной инженерии, проводится в настоящее время и при БП [16]. Накоплен достаточно большой опыт применения ФЗТ при БП за рубежом, в то время как в России всего несколько детей первого года жизни с инфантильной формой БП получали или получают данный вид лечения.

Ниже мы представляем демонстрацию из 3 клинических случаев инфантильной формы БП.

**Клинический пример 1.** Миша С., 5 мес. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с анемией и нефропатией в I и II триместрах. У отца пробанда – гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Роды срочные, быстрые, осложненные тугим однократным обвитием пуповины вокруг шеи. Безводный промежуток – 5 ч. Масса тела при рождении 3480 г, длина 54 см, окружность головы (о.г.) 36 см, окружность груди 36 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Заждал после отсасывания слизи. Состояние при рождении средней тяжести за счет неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения центральной нервной



**Рисунок 1.** Миша С., 4 мес. Классический фенотип ребенка с младенческой формой БП

системы с элементами возбуждения и общего отеочного синдрома. В возрасте 2 нед поступил в отделение патологии новорожденных Перинатального кардиологического центра ГКБ №67 в связи с брадикардией с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 80 в 1 мин.

Состояние ребенка при поступлении было тяжелым за счет неврологической симптоматики в виде полного отсутствия двигательной активности, диффузной мышечной гипотонии, спонтанного клонуса стоп, тремора ручек, оперкулярных пароксизмов, гипорефлексии. Умеренно диспластичный фенотип: череп вытянут в переднезаднем направлении, неправильная форма ушных раковин (рис. 1). Дыхание поверхностное, макроглоссия. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечалось расширение границ относительной сердечной тупости в обе стороны, приглушение тонов сердца, брадиаритмия. Печень: +2,0 см. В результате проведенного обследования у ребенка была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выводного отдела ЛЖ (табл. 1). Показатели нейросонографии демонстрировали наличие выраженной дилатации передних рогов боковых желудочков мозга ( $D=12$  мм,  $S=10$  мм) и затылочных рогов ( $D=S=25$  мм) с быстрым нарастанием размеров

окружности головы и отрицательной динамикой показателей нейросонографии. Имел место эпизод фебрильных судорог.

С учетом мышечной гипотонии, брадикардии, макроглоссии, субиктеричного оттенка кожных покровов проведена оценка тиреоидного статуса (тиреотропный гормон, ТЗ, Т4 в сыворотке крови) и исключен врожденный гипотиреоз. В возрасте 2 мес жизни сохранялся гидроцефальный синдром (о. г. 39,5 см), диффузная мышечная гипотония (голову не держит) и макроглоссия. С этого же возраста ребенок начинает часто болеть (острые респираторные вирусные инфекции, бронхиты с бронхообструктивным синдромом, бронхоолиты, пневмония, осложненная ателектазом нижней доли левого легкого и симптомами сердечно-легочной недостаточности). Имеют место уплотнение и некоторое увеличение объема икроножных мышц. Сохраняются симптомы кардиомегалии и гепатомегалии. В биохимическом анализе крови обнаруживается повышение уровня трансаминаз (табл. 2). Уровень глюкозы 5,3 ммоль/л. В дальнейшем у ребенка постоянно отмечалась гиперферментемия на фоне нормогликемии. Показатель PQ по электрокардиографическим (ЭКГ) данным – в пределах нормы (0,12 с). В результате дополнительного обследования, включающего проведение электромиографии (ЭМГ), у мальчика были исключены внутриутробные инфекции, патология мотонейронов (спинальная мышечная атрофия), митохондриальная патология и врожденные митохондриальные миопатии. В возрасте 5 мес при прогрессивном ухудшении состояния проведено определение активности фермента  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ РАМН, выявившее незначительное снижение активности данного фермента, что

потребовало дальнейшего проведения ДНК-диагностики с целью уточнения диагноза, впоследствии подтвердившего БП у ребенка (табл. 3 и 4). В возрасте 5 мес 10 дней ребенок умер на фоне тяжелой пневмонии, нарастающей сердечно-легочной недостаточности, инфекционного токсикоза, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, микроциркуляторных, метаболических и электролитных нарушений.

По данным патологоанатомического и гистологического исследования у ребенка был подтвержден диагноз гликогеноза II типа (БП) с явлениями кардиомегалии (масса сердца 180 г при норме 36 г), макроглоссии, гепатомегалии за счет отложения гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов, гепатоцитов, мышцах языка, пищевода, желудка, диафрагмы.

**Клинический пример 2.** Тина Г., 8 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от молодых здоровых родителей, от 2-й беременности (I – м/а), протекавшей с угрозой прерывания на 6-7-й неделе гестации, нефропатией в III триместре. Роды на 41-й неделе гестации. Закричала не сразу. Оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. Из родильного дома в связи с тяжестью состояния девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, откуда после лечения была выписана домой с диагнозом: перинатальная церебральная ишемия, задержка психомоторного развития. С учетом неврологической симптоматики в виде выраженной мышечной гипотонии девочка наблюдалась в неврологической клинике «Невромед». В возрасте 6 мес состояние ребенка ухудшилось за счет двусторонней пневмонии, осложненной ателектазом. Выявлена кардиомегалия. В дальнейшем девочка неоднократно находилась в стационарах с диагнозами: миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, врожденный токсоплазмоз.

В возрасте 8 мес ребенок поступил в перинатальный кардиологический центр ГКБ №67. При поступлении состояние девочки было очень тяжелым. Масса тела снижена (5450 г). Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Череп гидроцефальной формы, макроглоссия. Тахипноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки, жесткое дыхание, выслушивалось множество проводных хрипов. Частота дыхательных движений – 68/мин, ЧСС – 140 уд/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево до переднеаксиллярной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум в области верхушки сердца. Печень: +3,0 см. Диффузная мышечная гипотония, голову практически не держит. Поперхивается, кашляет. Самостоятельно не ест, кормится через зонд. Проведенное рентгенологическое исследование выявило наличие ателектаза нижней доли правого легкого. По данным ЭКГ отмечены ускорение атриовентрикулярной проводимости с признаками неполной блокады правой ножки пучка Гиса, нагрузка на левое предсердие и перегрузка обоих желудочков, выраженные изменения трофики миокарда ЛЖ. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имела место выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ и МЖП, полость ЛЖ уменьшена; относительная недостаточность митрального клапана с регургитацией 3+, выпот в полости перикарда. Сократимость миокарда не нарушена (фракция выброса ЛЖ – 61%). В биохимическом анализе крови выявлена выраженная гиперферментемия (см. табл. 1), уровень глюкозы в пределах нормы.

Исходя из вышеизложенного, на основании данных анамнеза, клинического осмотра (диффузная мышечная гипотония, макроглоссия, симптомы недостаточности кровообращения II степени, гепатомегалия, задержка психомоторного развития),



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

результатов проведенного обследования (гиперферментемия в сыворотке крови с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 6 раз выше нормы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 35 раз, ЛДГ в 10 раз, КФК и щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,5 раза, выраженной гипертрофии миокарда, пневмонии, осложненной ателектазом, ускорения атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ) у девочки была заподозрена инфантильная форма БП. Результаты последующей энзимо- и ДНК-диагностики подтвердили предварительный диагноз (см. табл. 3 и 4). Ребенку была назначена симптоматическая терапия сердечной недостаточности, и на фоне улучшения соматического статуса девочка была выписана домой. В дальнейшем она неоднократно поступала в стационары с бронхитами, пневмонией, нарастанием симптомов НК. В возрасте 1 года 2 мес ребенок умер.

**Клинический пример 3.** Ульяна М., 1 год 5 мес. Жалобы при поступлении в стационар на задержку двигательного и речевого развития.

Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей с нефропатией во II-III триместрах (пиелонефрит). Роды на 38-й неделе, стимулированные, быстрые (5 ч). Масса



**Рисунок 2.** Ульяна М., 8 мес. БП (до начала ФЗТ)

Пациент	Толщина миокарда МЖП (норма 4–5), мм	Толщина миокарда задней стенки ЛЖ (норма 4–5), мм
Миша С.	9	13,8
Тина Г.	10	15
Ульяна М.	7,7	7,5

Пациент	АЛТ (норма < 40 Ед/л)	ЛДГ (норма 200–400 Ед/л)	КФК (норма 40–235 Ед/л)
Миша С.	102	1297	554
Тина Г.	200	2050	342
Ульяна М.	138–187	715–779	993–1354

Показатель	Миша С.	Тина Г.	Ульяна М.
Остаточная активность фермента α-1,4-глюкозидазы в лейкоцитах, %	30	12	13,8

Пациент	Аллель 1	Аллель 2
Миша С.	c.637Ins G	p.Gly309Arg
Тина Г.	c.1151delC	p.Glu888Ter
Ульяна М.	p.Pro361Leu	p.Arg594Cys

тела при рождении 3140 г, длина 50 см, оценка по Апгар – 8/9 баллов. С рождения отмечалась относительная макрогlossия. С 4 мес жизни наблюдалась у невролога по поводу последствий перинатального поражения нервной системы в виде легкой задержки темпов психомоторного и физического развития (голову держит с 4 мес, сидит с 10 мес, ходит с 1 года 1 мес). В возрасте 1 года выявлена ассиметричная килевидная деформация грудной клетки, вторичный сколиоз, миопатический синдром. В 1 год 2 мес при плановом обращении в поликлинику впервые обнаружено увеличение печени до +4,0 см, повышение показателей АЛТ – 225 Ед/л, АСТ – 297 Ед/л, ЛДГ – 811 Ед/л, КФК – 1790 Ед/л в биохимическом анализе крови. По результатам доплер-ЭхоКГ имела место умеренная гипертрофия

миокарда ЛЖ, МЖП и папиллярных мышц, пролапс митрального клапана с регургитацией 1+, пролапс трикуспидального клапана с регургитацией 1+. В ходе дифференциальной диагностики у девочки были исключены нарушения обмена аминокислот и органических кислот, дефекты митохондриального β-окисления, болезнь Вильсона-Коновалова, врожденный гипотиреоз, недостаточность α-1-анти-трипсина, вирусные гепатиты. ЭНМГ позволила выявить первично-мышечный уровень поражения, признаки миелинопатии п. Medianus dex. и sin., аксонопатии – п. Peroneus dex. и sin.

С учетом клинико-анамнестических данных в 2010 г. ребенок был обследован в лаборатории НБО МГНЦ РАМН, где в результате энзимо- и последующей ДНК-диагностики был установлен диагноз



**Рисунок 3.** Ульяна М. 1,5 года. Гипертрофия миокарда (доплер-ЭхоКГ)



**Рисунок 4.** Ульяна М., 3 года (спустя 1,5 года от начала ФЗТ)

БП (см. табл. 3 и 4). В дальнейшем, с марта 2011 г. (в возрасте 1 года 11 мес) в ФГБУ РДКБ ребенку впервые в нашей стране было начато специфическое патогенетическое лечение ал-  
 глюкозидазой альфа – (в России препарат пока не зарегистрирован) по коллегиальному решению медицинского конси-

лиума ФГБУ РДКБ. По витальным показаниям лечение осуществлялось путем внутривенных капельных инфузий препарата в дозе 20 мг/кг каждые 2 нед. В настоящее время девочке 3 года. ФЗТ продолжается. На фоне проведения ФЗТ имеет место положительная динамика в виде значительного сокращения размеров печени, увеличения двигательной активности, увеличения словарного запаса, уменьшения гиперсаливации и улучшения общего самочувствия ребенка. При этом существенных изменений в содержании печеночных трансаминаз, ЛДГ и КФК не отмечается.

### Обсуждение

Таким образом, все описанные клинические случаи представлены младенческой (инfantильной) формой БП, которую отличает тяжесть состояния и прогрессивность течения. В то же время у каждого из продемонстрированных пациентов отмечены определенные особенности. Особенность первого клинического случая (Миша С.) заключается в том, что несмотря на типичные клинико-лабораторные проявления заболевания на этапе специфической энзимодиагностики была выявлена достаточно высокая остаточная активность фермента (30% от нормы) (см.

табл. 3). Несмотря на то, что этот показатель является достаточно высоким и нетипичным для infantильной формы БП, по настоянию педиатров было принято решение о продолжении диагностики молекулярногенетическими методами, так как клиническая картина заболевания полностью соответствовала диагнозу БП, а мышечная ткань и культура кожных фибробластов для ферментной диагностики были недоступны. Сложность интерпретации ферментной диагностики, проводимой при определении активности фермента в лейкоцитах крови, заключается в присутствии в лейкоцитах нескольких мальтаз, обладающих сходной субстратной специфичностью, поэтому активность фермента в «пробирке» может быть несколько завышена. Снизить вероятность ложноотрицательных результатов позволяет применение специфических ингибиторов (акарабоза) или исследование активности фермента в культуре кожных фибробластов.

При проведении молекулярно-генетической диагностики обнаружено, что пациент является компаунд-гетерозиготом по мутациям p.Gly309Arg и c.637insG (см. табл. 4). Мутация p.Gly309Arg описана ранее и ассоциирована с тяжелой формой БП. Мутация c.637insG в литературе не описана, но вставка одного нуклеотида приводит к сдвигу рамки считывания и формированию аномального белка, что вероятнее всего также должно ассоциироваться с тяжелой клинической формой БП.

Анализ 2-го клинического случая infantильной формы БП также типичен. Он демонстрирует тяжесть заболевания по клинико-лабораторным проявлениям, выраженности процессов миоцитолита (см. табл. 1), ускорению атриовентрикулярной проводимости по данным ЭКГ за счет отложений гликогена в проводящей системе сердца, метаболической кардиомиопатии, осложненной относительной недостаточностью митрального клапана с регургитацией 3+ и сердечной недостаточностью по бивентрикулярному типу с явлениями гидроперикарда (см. табл. 2).

Помимо выраженных сердечных нарушений, ведущими клиническими симптомами являлись диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия, бульбарный синдром,



хронический аспирационный синдром с развитием аспирационной пневмонии и ателектаза, преимущественно верхних долей легких. Диагноз был подтвержден в лаборатории НБО МГЦ РАМН биохимическим и молекулярно-генетическим методом (см. табл. 3 и 4). Обнаруженные мутации с.1151delC и p.Glu888Ter ассоциированы с тяжелой формой заболевания. Одна из них приводит к сдвигу рамки считывания, вторая – является нонсенс-мутацией и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона.

Третий клинический случай также демонстрирует сложность диагностики данного заболевания, так как клинические симптомы БП первоначально скрывались под маской перинатального поражения нервной системы. Пациентка развивалась с задержкой двигательного развития, получала курсы реабилитационную терапию с положительным эффектом от проводимого лечения. В возрасте 1 года при обследовании в поликлинике по месту жительства была выявлена гепатомегалия, которая стала причиной дальнейшего обследования больной. Педиатрами и родителями не было заострено внимание на симптоме макроглоссии, которая имела место у ребенка с рождения.

В лаборатории НБО МГНЦ РАМН впервые обратили внимание на сочетание характерных клинических симптомов и лабораторных изменений в виде повышения показателей печеночных трансаминаз,

ЛДГ и КФК. Пациентка была осмотрена кардиологом и неврологом, выявившими специфические изменения со стороны сердца и миопатический синдром умеренной степени выраженности. Заподозрена БП, которая была подтверждена биохимическими и молекулярно-генетическими методами. Таким образом, анализируя анамнестические данные, с уверенностью можно сказать, что у данной больной практически с

рождения имели место типичные симптомы БП, характерные для младенческой формы заболевания (см. табл. 1-4).

Мутации, выявленные у 3-й пациентки – p.Arg594Cys и p.Pro361Leu, относятся к миссенс-мутациям и, по данным литературы, ассоциированы с более легкими фенотипами. Вероятно, фермент сохраняет небольшую остаточную активность.

Первые результаты специфического лечения, проводимого в течение года данному ребенку, показали значительное улучшение в психомоторном развитии в виде улучшения мышечного тонуса, увеличения двигательной активности, появления речевой продукции. Однако биохимические показатели существенных изменений не претерпели, что, возможно, связано с еще непродолжительным курсом терапии. Показано дальнейшее динамическое наблюдение за пациенткой.

### Заключение

Диагностика НБО сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие (более 600 нозологических форм) затрудняют распознавание многих НБО на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор – необходимость применения разнообразных методических подходов, диагностическая значимость которых неравнозначна. Выбор оптимального пути диагностики НБО возможен только при тесном взаимодействии врача-клинициста и специалиста по лабораторной диагностике.

Подводя итог проведенному клиническому разбору, отметим, что, несмотря на редкость такой патологии, как БП, можно выделить общие клинико-лабораторные симптомы, характерные для

младенческой формы данного заболевания. К ним в первую очередь необходимо отнести симптомокомплекс «вялого ребенка», макроглоссию, респираторные проблемы, гепатомегалию, симптомы сердечной недостаточности, повышение мышечных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК.

Болезнь Помпе требует проведения большого дифференциально-диагностического поиска, в ходе которого у пациента необходимо исключать заболевания из группы нейромышечных, митохондриальных и пероксисомных болезней, врожденный гипотиреоз и др. Таким образом, спектр фенотипических проявлений мутаций в гене очень широк. В зависимости от преобладающих симптомов больные могут попасть в поле зрения разных специалистов – неврологов, кардиологов, педиатров, гепатологов, генетиков. При этом каждый из них должен помнить обо всех клинических аспектах болезни, а также о том, что современные методы биохимической и ДНК-диагностики позволяют окончательно верифицировать правильный диагноз.

Прогноз младенческой формы БП неутешителен. Тем не менее с учетом появления ФЗТ данного заболевания сегодня есть возможность не только приостановить прогрессирование болезни, но и получить обратное развитие ее отдельных клинических проявлений и улучшить качество жизни пациента. В связи с этим трудно переоценить значимость ранней диагностики БП, необходимой для своевременного назначения терапии. Для детей грудного возраста, имеющих, как правило, наиболее тяжелые варианты течения болезни, это вопрос жизни и смерти, поскольку времени для лечения после установления диагноза остается чрезвычайно мало.

*Список литературы  
находится в редакции*

# Посткоревой облитерирующий бронхиолит у ребенка 1 года 1 месяца

Овсянников Д.Ю.<sup>1,2</sup>, Гитинов Ш.А.<sup>1</sup>, Пушко Л.В.<sup>1</sup>, Горбунов А.В.<sup>2,3</sup>,  
Рогаткин П.С.<sup>2</sup>, Марченков Я.В.<sup>4</sup>, Шаляпина О.В.<sup>2</sup>, Колтунов И.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов

<sup>2</sup>Морозовская городская детская клиническая больница

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup>Клиника МЕДСИ, г. Москва

**В статье представлено клиническое наблюдение рецидивирующей затяжной пневмонии и развитие постинфекционного облитерирующего бронхиолита в исходе ранней коревой пневмонии у мальчика в возрасте 1 года 1 месяца. Диагноз был установлен на основании клинико-анамнестических, рентгенологических и компьютерно-томографических признаков.**

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) – воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол в виде их облитерации. Облитерирующий бронхиолит (синоним – констриктивный бронхиолит) был впервые описан W. Lange в 1901 г. [1]. Гистологическая картина ОБ характеризуется концентрическим сужением преимущественно терминальных бронхиол, которые частично или полностью облитерированы грубой рубцовой соединительной тканью, располагающейся в подслизистом слое и/или адвентиции. Важной особенностью морфологической картины является наличие бронхиолярного или перибронхиолярного хронического воспалительного инфильтрата различной плотности.

Согласно современным представлениям об этиологии ОБ, выделяют три основные группы факторов, приводящих к развитию заболевания: респираторные инфекции (как правило, вирусные); токсические ингаляционные поражения, включая хроническую аспирацию; системные проблемы (ОБ при диффузных болезнях соединительной ткани, после трансплантации). Постинфекционный

ОБ является наиболее распространенной формой хронической бронхолегочной патологии у детей из развивающихся стран Азии и Южной Америки, где он представляет серьезную медицинскую проблему, что объясняется особой агрессивностью инфекционных агентов в этих регионах и быстрым распространением инфекции из-за скученности проживания, а также возможным влиянием конституционально-генетических особенностей и факторов внешней среды [2].

В начале XX века ОБ был описан как осложнение таких детских инфекций, как корь и коклюш [3]. Начиная с 1960-х годов появились публикации, в которых сообщалось о связи между респираторными вирусными инфекциями и ОБ. Были описаны эпидемии аденовирусной инфекции, вызванной 7 и 21 типами аденовирусов [4, 5], когда у многих детей развились хронические болезни легких и ОБ. Дальнейшие исследования подтвердили возможность развития ОБ после гриппа и кори [6, 7]. Признается роль ко-инфекции аденовируса и вируса кори в формировании ОБ [8].

Патогенез и морфологические изменения при бронхиолите после коревой инфекции были подробно

описаны первым патологоанатомом Морозовской детской больницы, профессором М.А. Скворцовым в монографии «Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста» (1946) [3]. В основе патогенеза ОБ лежит задержка выздоровления от острого бронхиолита, когда острое воспаление, сопровождающееся некрозом эпителия, спазмом, отеком, мононуклеарной инфильтрацией, слизистыми пробками в просвете бронхов и бронхиол, сменяется инфильтрацией фибробластами, организацией экссудата, распространением воспаления на интерстициальную ткань с развитием необратимых морфологических изменений в виде облитерации бронхиол и артериол, локального пневмосклероза.

Заболевание в остром периоде характеризуется крайне тяжелым течением, лихорадкой, интоксикацией, одышкой, дыхательной недостаточностью, асимметрией физических данных. Аускультативно отмечается ослабление дыхания, рентгенографически – картина «ватного легкого». Характерно усиление дыхательной недостаточности после короткого улучшения. Через 3-4 нед определяются хрипы, свистящий выдох, бронхиальная



обструкция носит волнообразный, затяжной и упорный характер, ее продолжительность может составлять от 1 до 36 мес, в среднем – 7 мес. Сохранение симптомов бронхиальной обструкции, «локализация» хрипов после нормализации температуры указывает на хронизацию процесса, развитие бронхоолита с облитерацией [9-12]. Для установления диагноза «облитерирующий бронхоолит» необходимо наличие ряда характерных признаков болезни. Обобщая диагностические критерии данного заболевания, предлагаемые отдельными исследователями, наблюдавшими небольшие группы больных детей [2, 10-12], можно суммировать следующим образом:

- ❖ клинико-anamnestические критерии: тяжелая респираторная вирусная инфекция с признаками бронхиальной обструкции, пневмония в раннем возрасте; респираторные симптомы с рождения, аспирация, ингаляция токсичных веществ; постоянный кашель, свистящее дыхание, обструкция дыхательных путей, одышка, сохраняющиеся в течение более 6 нед после острого эпизода; длительно сохраняющаяся непереносимость физической нагрузки после легочных повреждений; рецидивирующий бронхообструктивный синдром; постоянные влажные мелкопузырчатые хрипы над пораженными зонами (чаще с одной стороны);
- ❖ рентгенологические критерии: вздутие, повышение прозрачности легкого, одностороннее свертхпрозрачное легкое, обеднение легочного сосудистого рисунка, неомогенность вентиляции, локальные фиброзносклеротические изменения;
- ❖ КТ-критерии (компьютерная томография высокого разрешения): неоднородность вентиляции и перфузии – симптом «мозаичной перфузии» (при сканировании на

вдохе), симптом «воздушной ловушки» (при сканировании на выдохе), бронхолярная и перибронхолярная воспалительная реакция – симптом «дерево в почках»;

- ❖ бронхографические: заполнение бронхов контрастным веществом до уровня бронхиол при бронхографии (при умеренной деформации их проксимальных отделов);
- ❖ эндоскопические: преимущественно катаральный эндо-бронхит со скудным секретом в бронхах пораженного легкого;
- ❖ сцинтипневмографические: значительное снижение легочной перфузии в зонах облитерации;
- ❖ спирометрические: преобладание обструктивного типа вентиляционных нарушений и их частичная или полная необратимость;
- ❖ исключение других хронических обструктивных болезней легких (муковисцидоза, аспирации инородных тел, врожденных пороков развития бронхов, туберкулеза, иммунодефицитных состояний).

Приводим клиническое наблюдение ОБ, развившегося после кори. Ребенок И. поступил в отделение 03.10.12 в возрасте 1 года 1 мес с

направляющим диагнозом: острый обструктивный бронхит, дыхательная недостаточность II ст. Из анамнеза известно, что ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне обострения хронического пиелонефрита в III триместре. Роды 5-е, физиологические, на 36-й неделе гестации, масса тела при рождении – 3416 г. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Был приложен к груди на 1-е сутки, выписан из родильного дома на 4-й день. Вскармливание – грудное до 6 мес. Психомоторное развитие соответствует возрасту (держит голову с 2 мес, сидит с 6 мес). В возрасте 1-го месяца перенес ОРЗ, в возрасте 8 мес – корь, осложнившуюся ранней коревой пневмонией (рис. 1.а.), по поводу чего получал лечение в условиях реанимационного отделения, находился на ИВЛ в течение 14 ч. Также получал антибактериальную (имипенем + циластатинин, цефтриаксон) и симптоматическую терапию. После выписки у ребенка периодически отмечались одышка, дистанционные хрипы, субфебрильная температура тела. В возрасте 11 мес повторно госпитализирован с диагнозом правосторонняя полисегментарная пневмония, затяжное течение (рис. 1, б.) За время пребывания в стационаре получал цефтриаксон, амикацин, имипенем+циластатинин. Несмотря на проведенное в стационаре

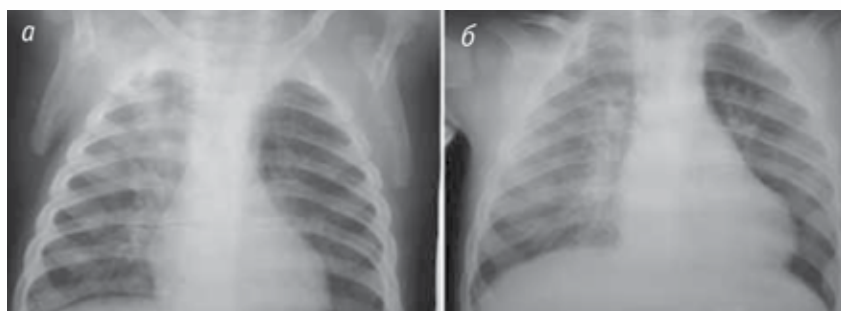


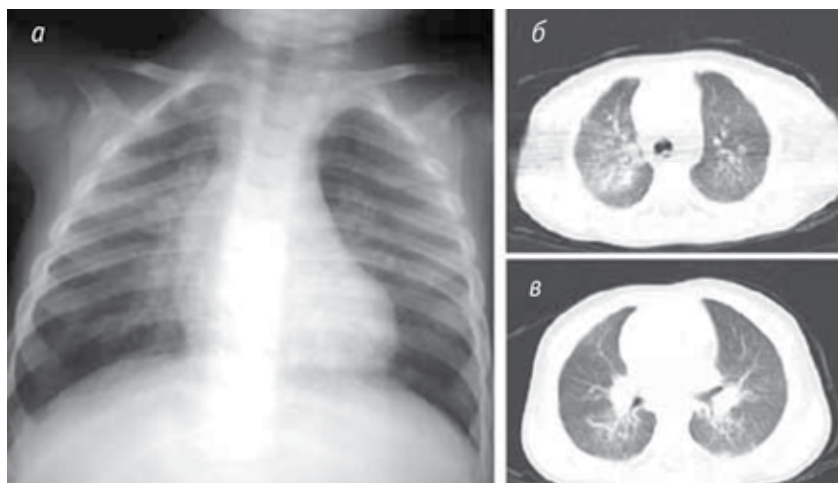
Рисунок 1. Рентгенограммы органов грудной клетки

- а. За счет воспалительной инфильтрации в проекции верхней доли правого легкого выявляется область неоднородного затемнения средней интенсивности. Четкая нижняя граница данной области затемнения сформирована по ходу добавочной междолевой плевры. На этом фоне структуры верхних отделов корня правого легкого дифференцируются нечетко.
- б. Отмечается обогащение и деформация легочного рисунка преимущественно в прикорневых отделах справа. Структуры корня правого легкого не дифференцируются. Тень корня правого легкого расширена, имеет тяжистые контуры. Прозрачность верхних и средних отделов правого легочного поля неравномерно снижена.

лечение, у ребенка сохранялись одышка при физической нагрузке, редкий малопродуктивный кашель, субфебрилитет.

При поступлении состояние оценивалось как средней тяжести, за счет симптомов бронхиальной обструкции, катарального синдрома. При осмотре цианоз носогубного треугольника, дистанционные хрипы, дыхание с втяжением межреберных промежутков, умеренная одышка экспираторного типа, ЧД – 48-50 в мин. Аускультативно – дыхание жесткое, сухие и влажные мелко и среднепузырчатые хрипы с двух сторон, больше справа.

За время нахождения в стационаре ребенок обследован. Рентгенография органов грудной клетки от 05.10.12: убедительных данных за наличие очагово-инфильтративных изменений нет, легочный рисунок обогащен и сгущен в прикорневых отделах, больше справа (рис. 2.а.). КТ органов грудной клетки от 12.10.12: картина диффузного уплотнения легочной ткани по типу «матовое стекло», внутригрудная лимфаденопатия, перибронхиальная и перибронхиолярная инфильтрация местами сливная, диагностирована пневмония, заподозрен ОБ (рис. 2, б, в). Общий анализ крови: лейкоциты –  $11,7 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,33 \times 10^{12}/\text{л}$ , Hb – 125 г/л, HCT – 37,8%, тромбоциты –  $450 \times 10^9/\text{л}$ , п/я – 1%, с/я – 24%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 65%, моноциты – 7%, СОЭ – 50 мм/ч. Биохимический анализ крови – без отклонений от нормы. В ходе проведенного комплексного обследования у ребенка исключены: инородное тело и врожденный порок развития бронхов (по данным трахеобронхоскопии, выявлен катаральный эндобронхит 2-й степени); туберкулез (диаскин-тест и проба Манту – отрицательные, консультация фтизиатра); ВИЧ-инфекция (антитела в крови не обнаружены), муковисцидоз (по результатам неонатального скрининга); первичный иммунодефицит и бронхиальная астма (по результатам иммунологического и аллергологического исследования). Иммунологическое



**Рисунок 2.** Рентгенограммы органов грудной клетки, сделанные в стационаре

а. В видимых отделах легких очаговые затемнения и инфильтративные изменения не выявлены. Отмечается обогащение и сгущение легочного рисунка в прикорневых отделах, больше справа.

б, в. Компьютерные томограммы органов грудной клетки выполнены через 7 дней после рентгенограммы представленной на рис. 2.а. В 1-м и 2-м сегментах верхней доли правого легкого визуализируются зоны уплотненной, безвоздушной легочной ткани, прилежащие к костальной и главной междолевой плеврам. Легочный рисунок усилен и обогащен, деформирован по ретикулярному типу за счет утолщения внутрислобковых перегородок и неоднородного снижения воздушности по типу «матового стекла». Слева во 2-м сегменте также прослеживается обогащение легочного рисунка за счет сосудистого и интерстициального компонентов, больше выраженное в прикорневых отделах. На этом фоне прослеживаются немногочисленные мелкие очаговоподобные изменения.

обследование: Т-лимфоциты – 50% (норма 55-61%), В-лимфоциты – 13% (норма – 19-31%), CD4-клетки – 19% (норма – 31-54%), CD8 – клетки – 25% (норма – 16-58%), CD – 16 клетки – 23% (норма – 3-16%), NK-клетки – 10% (норма – до 10%), отношение CD4/CD8 – 0,79 (норма 1,0 – 1,6), IgE общий – 8,12 МЕ (норма 0,6-9,6), IgA – 51 (норма – 19-220), IgM – 179 (норма 30-100), IgG – 793 (норма – 300-1000), IgE специфические к пыльцевым, бытовым, пищевым аллергенам отсутствуют или ниже порога. Выявленные изменения в иммунограмме (снижение Т-клеточного иммунитета) могут соответствовать посткоревой анергии. Известно, что вирус кори обладает выраженным иммуносупрессорным действием, может вызывать вторичный иммунодефицит за счет замедления созревания дендритных клеток и других механизмов [13].

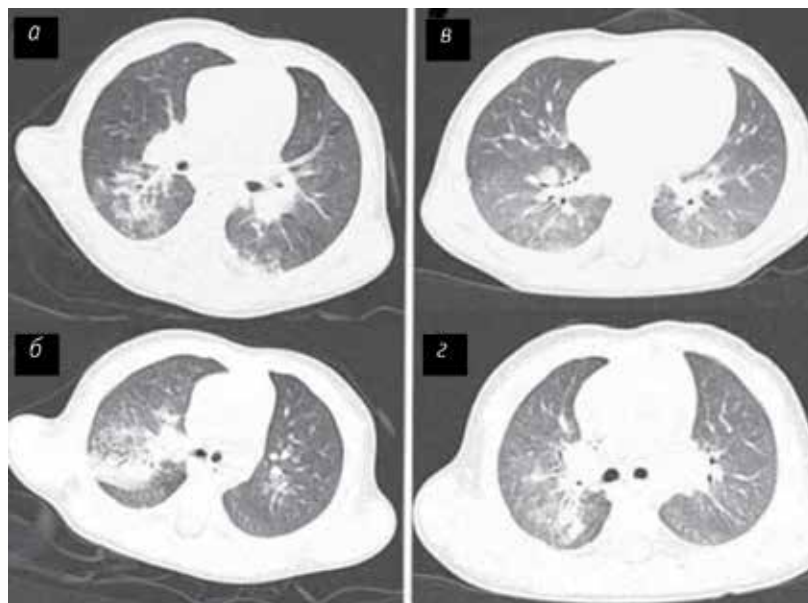
В последующем состояние ребенка без положительной динамики, субфебрилитет сохранился на

фоне антибактериальной терапии макролидами, аминогликозидами, линкозамидами. 30.11.12 у ребенка отмечалось повышение температуры тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , в крови отмечался лейкоцитоз (до  $17 \times 10^9$ ), повышение СОЭ (до 40 мм/ч), сегментоядерный нейтрофиллез (до  $13,8 \times 10^9$ ), увеличилось количество влажных, крепитирующих хрипов, появились единичные сухие свистящие хрипы. В связи с этим была проведена повторная КТ, на которой отмечалась отрицательная динамика в виде усиления распространенности и выраженности инфильтрации, появления признаков неоднородности легочной ткани (симптом «мозаичной перфузии»), а также центрилобулярных узелков и внутригрудной лимфаденопатии (рис. 3а, б). Было решено перейти к терапии зивоксом (линезолидом). На 2-й день данной терапии температура ребенка снизилась до нормальных цифр и не превышала таковых на всем протяжении лечения. Была произведена контрольная КТ легких 22.11.12,



(рис. 3 в, г), где отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации по протяженности и интенсивности, однако сохранялась неоднородность легочной ткани (симптом «мозаичной перфузии») и лимфаденопатия. Персистирующую внутригрудную лимфаденопатию также можно связать с перенесенной корью [3]. Таким образом, проведение КТ органов грудной клетки позволило поставить окончательный основной диагноз: посткоревой облитерирующий бронхиолит, двусторонний очаговый вариант. Ребенок был выписан домой.

В данном клиническом наблюдении характерно наличие в анамнезе ранней посткоревой пневмонии, протекавшей тяжело, потребовавшей проведения ИВЛ. В последующем отмечались персистирующие симптомы поражения нижних дыхательных путей (одышка, свистящие хрипы) и повторные пневмонии, в том числе во время госпитализации, вероятно в результате вторичного иммунодефицита, вызванного вирусом кори. В ходе обследования были исключены другие хронические обструктивные болезни легких (бронхиальная астма, муковисцидоз, аспирация инородных тел, врожденный порок развития бронхов), а также туберкулез, ВИЧ-инфекция, первичный иммунодефицит, и диагностировано редкое позднее респираторное осложнение кори – облитерирующий бронхиолит.



**Рисунок 3.** Компьютерные томограммы легких

а, б. Справа, преимущественно во 2-ом сегменте, выявляются зоны сливной альвеолярной инфильтрации, с участками полностью безвоздушной легочной ткани. В сохраняющих воздушность отделах верхней доли и в 6-ом сегменте нижней доли легочный рисунок усилен и деформирован за счет интерстициального компонента (утолщение и уплотнение внутривдолькового и междолькового интерстиция) с наличием на этом фоне мелких очаговоподобных изменений. Слева аналогичные зоны деформации легочного рисунка меньшей степени выраженности визуализируются в 6-ом сегменте и в наддиафрагмальных отделах нижней доли. в, г. Контрольное КТ-исследование через 3 нед. Отмечается повышение воздушности паренхимы обоих легких. Справа во 2-ом сегменте верхней доли сохраняется небольшой фокус уплотненной консолидированной легочной ткани, прилежащий к главной междолевой плевре. Сохраняется сгущение и обогащение легочного рисунка в задних отделах нижних долей, с наличием на этом фоне нежной ретикулярной интерстициальной деформации легочного рисунка и зон пониженной воздушности по типу «матового стекла».

### Список литературы

1. Lang W: Uber eine eigentumliche Erkrankung der kleinen Bronchi- en und Bronchiolen (bronchitis et bronchiolitis obliterans). Deutsch Arch Klin Med. 1901; 70: 342-364.
2. Jones M. H., Pitresz P. M., Stein R. T Postinfections bronhiolitis obliterans. Pediatric Pulmonology. 2004; 26: 64-65.
3. Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. М.: Медгиз, 1946; 89-121.
4. Simila L, Lunna O, Laning P, et al: Chronic lung damage caused by adenovirus type 7. A ten year follow-up study. Chest. 1981; 80: 127-131.
5. Lang W.R., Howden C.W., Laws J., Burton J.F. Bronchopneumonia with serious sequel in children with evidence of adenovirus typ 21 infection. Brit. Med. J. 1969; I: 73-79.
6. Reid L., Simon G., Zorab P.A. and Seideline R. The Development of Unilateral Hypertransradiancy of the lung. Brit.J. Dis.Chest. 1967; 61: 190-192.
7. Nasuhara Y, Yamazaki K., Takaoka K. et al. A case of Swyer-James syndrome with bilateral lesions. Japanese Journal of Thoracic Diseases. 1992; 30 (3): 495-499.
8. Wiebicke W., Seidenberg J. Obliterating bronchiolitis following measles. Pneumologie. 1990; 44: 1220-1222.
9. Овсянников Д.Ю. Острый бронхиолит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75-84.
10. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей. М.: Научный мир, 2005; 80.
11. Бойцова Е. В. Облитерирующий бронхиолит у детей. В кн.: Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. Руководство для врачей / Под редакцией профессора А.Н. Кокосова. СПб.: СпецЛит, 2004: 285-302.
12. Hardy K. A. Childhood bronchillitis obliterans. In: Epler G. D., ed. Diseases of the bronchioles. New York, Raven Press Ltd, 1994; 415-426.
13. Кузьменко Л.Г., Овсянников Д. Ю., Киселева Н.М. Детские инфекционные болезни, М.: Академия, 2009; 57-61.

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №2-3, 2013, с.30-33

## Небольшие мозговые кровоизлияния не влияют на развитие ребенка

В ходе лонгитудинального обсервационного исследования, результаты которого опубликованы в онлайн-журнале «JAMA Pediatrics», ученые из Университетской детской клиники Рейнбоу (Rainbow Babies and Children's Hospital), Кливленд, США, доказали, что небольшие мозговые кровоизлияния у детей, рожденных преждевременно, не приводят к нарушению их развития. Однако они предполагают возможность наличия нарушений, которые могут проявиться в возрасте старше 18-20 мес.

Перивентрикулярные и интравентрикулярные кровоизлияния часто выявляют у детей, рожденных преждевременно, однако их влияние на будущее развитие детей остается не до конца изученным. В ходе данной работы ученые оценивали влияние таких кровоизлияний на раннее развитие центральной нервной системы у недоношенных.

В ходе работы исследователи проанализировали данные 1472 детей, родившихся до 27-й недели гестации в 2006-2008 гг., которым в первые 28 дней проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга для определения наличия перивентрикулярных кровоизлияний, и которые дожили до 18-20 мес. При оценке полученных результатов учитывали срок родов, пол ребенка, применение стероидов в ante- и постнатальный период и другие факторы. Ученые отмечают, что на различия в исходе родов для матери и ребенка в некоторой степени может оказывать влияние смена стандартных протоколов ведения беременности и родов.

Кровоизлияния отмечали у 31% участников (140 случаев 1-й, 130 – 2-й и 181 – 3-й и 4-й степени). Тяжелые случаи кровоизлияния (3-й и 4-й степени) были ассоциированы с худшими исходами, чем более легкие при сравнении по любым критериям. Так, при тяжелых кровотечениях риск развития детского церебрального паралича был в 3,44 раза выше, нарушение

моторного развития отмечалось в 3,79 раза чаще, языковые навыки были в 2,05 раза хуже, а риск развития серьезных нарушений развития – в 2,04 раза чаще. Относительный риск возникновения когнитивных нарушений был на 76%, а нарушений неврологического развития – на 79% выше. Дети, у которых отмечали тяжелые кровотечения, в среднем в будущем набирали в 3,91 раза меньше баллов при прохождении тестов, оценивающих умственное развитие, и в 3,19 раза меньше баллов – при прохождении языковых тестов. Все отличия были статистически значимыми.

Кровотечения 1-й и 2-й степени у детей, рожденных до 27-й недели гестации, не были ассоциированы с возникновением когнитивных или моторных навыков, а также с повышением частоты детского церебрального паралича в возрасте 18-22 мес. Сами по себе они не приводили к какому-либо неблагоприятному исходу.

Ученые подчеркивают, что полученные результаты не указывают на то, что небольшие кровоизлияния не могут оказывать никакого влияния на последующее развитие ребенка. В долгосрочной перспективе влияние подобных нарушений следует искать в сфере поведения, внимания и активности. Однако полученные результаты являются более обнадеживающими, чем полученные в серии предыдущих работ, посвященных данному вопросу. Например, определение любого кровотечения при помощи УЗИ является причиной большого родительского беспокойства, однако, принимая во внимание полученные результаты, исследователи полагают, что 1-2 внутрижелудочковых кровоизлияния не окажут негативных последствий на развитие ребенка, по крайней мере, до 18–20 мес.

Исследователи признают некоторые ограничения в данном исследовании. Так, точность УЗИ в большей мере зависит от оператора техники и интерпретации полученных результатов для выявления мелких перивентрикулярных кровоизлияний. Кроме того, у детей с ранними порэнцефальными кистами или гидроцефалией, требующей установки шунта, существует вероятность неверной оценки тяжести исходов кровотечений.

*Юлия Котикович*





## Возраст диагностирования аутизма зависит от наличия специфических симптомов

Возраст, в котором у детей диагностируется аутизм, зависит от выраженности у них поведенческих симптомов – к такому выводу пришли ученые из Висконсинского университета в Мэдисоне (University of Wisconsin-Madison), США. Кроме того, они установили, что к диагностическим критериям, которые определяют возраст диагностирования расстройства, относятся нарушения невербальной коммуникации и повторяющиеся модели поведения. Результаты исследования опубликованы в «Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry».

Авторы исследования отмечают, что ранняя диагностика аутизма является важной целью общественного здравоохранения. Чем раньше удастся заподозрить наличие у ребенка определенных проблем, тем скорее он начнет получать необходимую помощь. Однако, несмотря на то что аутизм можно диагностировать в возрасте 2 лет, популяционные исследования показывают, что более чем половине детей диагноз устанавливается только в 5-летнем возрасте. Одной из причин этого является тот факт, что симптоматика расстройств аутистического спектра (РАС) чрезвычайно разнообразна. Так, в соответствии с критериями, изложенными в 4-м издании Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition – DSM-IV), РАС соответствует >600 различных комбинаций симптомов, отвечающих минимальным требованиям для установления диагноза.

Специфические симптомы являются важным фактором. Так, наличие у детей таких симптомов, как нарушение невербальной коммуникации, повторяющиеся движения, ограниченное поведение, приводит к ранней диагностике патологии, а таких симптомов, как ограниченный словарный запас и эхолалия – к более поздней.

В предыдущих исследованиях, в которых изучали возраст диагностирования РАС, ученые обращали внимание в основном на внешние факторы, такие как пол, социально-экономический статус и уровень умственного развития. В данной работе исследователи под руководством доктора Мэтью Меннера (Matthew Maenner) обратили внимание на 12 поведенческих особенностей, присущих, согласно DSM-IV, детям с РАС. Изучая данные 2757 детей из 11 штатов США, они установили значительную связь между наличием у них определенных поведенческих нарушений и возрастом на момент установления диагноза.

Однако ученые отметили, что определить наличие у ребенка аутизма только по этим признакам очень не просто. Так, средний возраст установления диагноза у детей, включенных в исследование, составлял 8,2 года, если оценивали только 7 предложенных поведенческих особенностей, однако если во внимание принимались 12 – возраст диагностирования заболевания снижался до 3,8 года.

Авторы исследования отмечают, что проведение интенсивного скрининга не является гарантией раннего выявления расстройства. Это приводит к тому, что у детей, у которых наблюдается меньшее количество типичных симптомов аутизма, меньше шансов на раннее начало реабилитации.

**Юлия Котикович**

## Облизывание соски родителями полезно для младенцев?

Согласно результатам исследования Билла Хессельмара (Bill Hesselmar) и его коллег из Салгренской академии Гетеборгского университета (Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg), опубликованным в журнале «Pediatrics», если родители облизывают соску-пустышку своих детей как способ ее очищения, то у ребенка снижается риск развития аллергических заболеваний.

184 младенца были обследованы с целью выявления клинических признаков аллергии и сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам в возрасте 18 и 36 мес, а также дополнительно при развитии симптомов аллергии. О практике применения соски-пустышки и способах ее очищения родители обследованных младенцев рассказывали во время собеседования с врачами в возрасте детей 6 мес. О составе

микробиома полости рта судили по анализу образцов слюны, собранных в возрасте детей 4 мес.

В 65 случаях родители сообщили о том, что использовали метод облизывания пустышки для ее очищения. У таких детей в возрасте 18 мес реже развивалась бронхиальная астма (относительный риск (ОР) 0,12; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,99), экзема (ОР 0,37; 95% ДИ 0,15–0,91), сенсибилизация к пищевым и/или ингаляционным аллергенам (ОР 0,37; 95% ДИ 0,10–1,27) по сравнению с прочими участниками исследования. Достоверно более низкий риск развития экземы отмечен и в возрасте 36 мес (ОР 0,51;  $p=0,04$ ). Помимо того, установлено, что роды через естественные родовые пути также благотворно влияли на риск развития экземы.



Американская ассоциация дантистов (American Dental Association – ADA) выразила обеспокоенность результатами исследования. По мнению экспертов ADA, авторы не приняли во внимание тот факт, что слюна взрослого может содержать в том числе и болезнетворные микроорганизмы. Эмаль детских зубов в период прорезывания особенно чувствительна к бактериям, вызывающим кариес, в частности *Streptococcus mutans*, которые вместе со слюной взрослого могут попасть в полость рта ребенка и колонизировать ее.

Однако авторы исследования полагают, что на данный момент нет подтверждения тому факту, что контакт со слюной взрослого может повысить риск развития кариеса у ребенка. Наоборот, такой контакт снижает риск развития кариеса. Что же касается использования соски-пустышки, то результаты крупного мета-анализа, проведенного S. Peressini (2003), подтверждают отсутствие какой-либо корреляции между применением пустышки и развитием кариеса.

Неоднозначна также ситуация с заселением поло-

сти рта ребенка *Streptococcus mutans*. По мнению авторов исследования, эти бактерии не способны колонизировать полость рта, пока не произошло прорезывания зубов, в то время как прочие бактерии – способны, что приводит к более быстрому формированию естественного микробиома. А к тому моменту, когда зубы уже начинают прорезываться (то есть с 6 мес жизни), вопрос стоит иначе: сможет ли *Streptococcus mutans* заселить полость рта ребенка, у которого уже сформирован здоровый микробиом? Если провести аналогии с кишечной микрофлорой, то можно предположить, что болезнетворным микроорганизмам будет труднее колонизировать полость рта, предварительно заселенную микробиомом нормального видового состава.

Тем не менее, пока в пользу близкого контакта со слюной взрослого свидетельствует только одно исследование, клиницистам не следует рекомендовать родителям этот способ очищения пустышки. Вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Алина Жигунова



## Найдено генетическое объяснение детского ожирения

Исследователи из Кембриджского университета (Великобритания) нашли новый «ген ожирения». Они установили, что носители мутантной копии гена KSR2 с рождения имеют больший аппетит и более медленный обмен веществ, чем дети с нормальной копией этого гена. Работа опубликована в журнале Cell.



Ген KSR2 кодирует внутриклеточный поддерживающий белок, вовлеченный в множество взаимосвязанных процессов в организме. Известно, что «выключение» гена KSR2 ведет к ожирению у мышей, что предполагает его важную роль в поддержании энергетического гомеостаза. Авторы исследования решили выяснить значение KSR2 для метаболических процессов у людей.

Для этого они секвенировали геномы более двух тысяч детей с тяжелой формой ожирения и более полутора тысяч детей с нормальным весом. В результате было установлено, что многие страдающие ожирением являются носителями многочисленных мутантных вариантов KSR2, нарушающих нормальные метаболические клеточные процессы окисления жирных кислот и глюкозы. У носителей мутаций отмечается избыточный аппетит, замедленное сердцебиение и обмен веществ, а также высокий уровень резистентности тканей к инсулину.

«Эти данные говорят о том, что KSR2 является важным регулятором энергетического баланса и обмена веществ у людей», – пишут авторы.

Они установили, что сопутствующие мутациям в гене KSR2 эффекты могут быть компенсированы распространенным антидиабетическим препаратом метформином, что открывает новые перспективы в терапии детского ожирения





# ЭЛИДЕЛ®

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
№ 174 от 18.02.2013 г.

### Торговое название

Элидел®

### Международное

### непатентованное название

Пимекролимус

### Лекарственная форма

Крем 1% 15 г

### Состав

1 г крема содержит

*активное вещество* - пимекролимус 10 мг,  
*вспомогательные вещества*: натрия гидроксид, кислота лимонная безводная, спирт бензиловый, натрия цетостеарилсульфат, моно- и диглицериды, спирт цетиловый, спирт стеариловый, пропиленгликоль, спирт олеиловый, триглицериды со средней цепью, вода очищенная.

### Фармакотерапевтическая группа

Прочие препараты для лечения заболеваний кожи. Пимекролимус

Код АТХ D11 AX15

### Описание

Беловатый гомогенный крем

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После наружного применения пимекролимуса его концентрация в крови очень низкая, поэтому метаболизм пимекролимуса определить невозможно.

*In vitro* исследования связывания с белками плазмы показали, что 99,6% пимекролимуса находится в связанном с белками состоянии. Наибольшая фракция пимекролимуса в плазме связана с разными липопротеидами.

В коже людей *in vitro* метаболизм препарата не наблюдался.

#### Фармакодинамика

Пимекролимус является производным макролактама аскомицина. Селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Обладает противовоспалительными свойствами.

Пимекролимус специфично связывается с

макрофином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрина. В результате, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, пимекролимус подавляет активацию Т-лимфоцитов. В частности, в наномолярных концентрациях пимекролимус ингибирует синтез в Т-лимфоцитах интерлейкина-2, интерферона гамма (Th1 тип), интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (Th2 тип). Кроме того, после взаимодействия с комплексом антиген/IgE пимекролимус предотвращает антиген/IgE-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток. Пимекролимус не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток.

Пимекролимус эффективен при кожном воспалении, в то же время его влияние на системный иммунный ответ весьма незначительно.

### Показания к применению

Лечение пациентов в возрасте 2 лет и старше с легким и умеренно выраженным атопическим дерматитом, если лечение местными кортикостероидами нежелательно или невозможно. Это может быть при:

- ЭЛИДЕЛ® непереносимости местных кортикостероидов;
- недостаточном эффекте от местных кортикостероидов;
- необходимости использования на лице и шее, где длительное периодическое применение кортикостероидов может быть неуместным.

### Способ применения и дозы

Длительность лечения устанавливается врачом в зависимости от стадии и выраженности заболевания.

Элидел можно применять краткосрочно для лечения признаков и симптомов атопической экземы и периодически в течение длительного времени для профилактики обострения заболевания.

Лечение следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита. Элидел следует наносить только на участки, пораженные атопическим дерматитом. Элидел следует использовать в течение наименьшего времени во время обострения болезни. Пациент или лицо, которое осуществляет за ним уход, должны прекратить применение Элидела при исчезновении симптомов. Лечение должно быть периодическим, краткосрочным и непродолжительным. Элидел следует наносить тонким слоем на пораженные участки два раза в день.

Данные исследований поддерживают периодическое использование Элидела в течение периода до 12-ти месяцев.

Если после 6 недель не будет наблюдаться улучшение, или в случае ухудшения состояния, применение Элидела следует прекратить. При этом необходимо повторно оценить диа-

гноз атопического дерматита и продумать дальнейшие терапевтические мероприятия.

**Взрослые.** Тонкий слой Элидела нужно наносить на пораженную кожу два раза в день и легкими движениями полностью втирать в кожу. Каждый из пораженных участков следует обрабатывать Элиделом до исчезновения признаков и симптомов заболевания, после чего лечение следует прекратить.

Элидел можно применять на всех участках кожи, включая голову, лицо, шею и интертригинозные участки (участки паховых складок и гениталий), кроме слизистых оболочек. Элидел не следует применять под тугими повязками.

При долговременной терапии атопического дерматита (экземы) лечение Элиделом следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита, чтобы предотвратить распространение и дальнейшее обострение заболевания. Элидел следует применять два раза в день. Сразу после применения Элидела следует наносить смягчающие средства.

**Пациенты пожилого возраста.** У пациентов в возрасте 65 лет и старше случаи атопического дерматита (экземы) наблюдаются редко. Клинические исследования по изучению Элидела не включали достаточное количество пациентов данной возрастной группы, чтобы определить, отличается ли их ответ на лечение от ответа младших пациентов.

### Побочные эффекты

Частота встречаемости: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), редко (> 1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные случаи).

#### Очень часто

- ощущение жжения в месте нанесения крема

#### Часто

- кожные инфекции (фолликулит), реакции в месте нанесения (раздражение, сыпь, эритема)

#### не часто

- контактный дерматит, фурункул, импетиго, герпес симплекс, опоясывающий герпес, герпетический дерматит, папилломы кожи, местная кожная реакция (сыпь, боль, парестезия, шелушение, сухость, отечность)

#### редко

- непереносимость алкоголя (в большинстве случаев ощущение приливов крови, сыпь, крапивница, ангионевротический отек)
- аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек), изменение цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация)

#### очень редко

- анафилактические реакции.

Сообщалось о случаях развития лимфаденопатии в постмаркетинговых и клинических исследованиях, однако причинно-следственная связь с лечением Элиделом не была установлена.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к пимекролимусу или другим компонентам препарата
- детский возраст до 2 лет