

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)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:  
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения 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  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал для врачей

№ 7 (38), 2014 Педиатрия

## Уважаемые коллеги!



В настоящее время педиатрия охватывает  
все аспекты жизни и развития детей, прямо  
или косвенно касающиеся их здоровья.

Традиционно наш журнал открывает интер-  
вью. В этот раз мы взяли его у заведующей  
кафедрой детской неврологии с курсом меди-  
цинской генетики АГИУВ, Президента Ассо-  
циации детских неврологов Республики Казах-  
стан профессора М.М. Лепесовой.

В своем интервью она дает ответы на многие  
злободневные вопросы, среди них о факторах  
риска, способствующих появлению и разви-  
тию неврологических заболеваний у детей, о  
совершенстве диагностических подходов для  
определения неврологических нозологий у ма-  
лышей и многие другие.

Руководитель Республиканской иммунобиологической лаборатории Испы-  
тательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных  
средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» профессор  
Ж.А. Сатыбалдиева подробно объясняет, насколько опасен отказ от вакцина-  
ции и какие виды испытаний проходят иммунобиологические препараты, пре-  
жде чем поступить на казахстанский фармацевтический рынок.

Для практических врачей несомненный интерес представляют клинические  
рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний  
(ОРЗ); лечению пневмонии у детей.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех,  
кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться  
на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Актуальные вопросы детской неврологии .....	6
Всегда надо помнить, что ребенок – это высшая ценность человеческого общества! .....	12

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей .....	17
---	----

## ОБЗОРЫ

Тактика педиатра при острых гастроэнтеритах у детей: что нового? Захарова И.Н., Есипов А.В., Дорошина Е.А., Дмитриева Ю.А. ....	30
Острый бронхолит у детей. Деягин В.М. ....	35
Детский метеоризм в общей практике. Стуров Н.В. ....	39
Ингаляционная терапия бронхолегочной дисплазии. Овсянников Д.Ю. ....	42
Микробиоценоз кишечника у детей: современные представления. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. ....	47

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современные представления об особенностях нарушений мозгового кровообращения у детей: причины и последствия. Морозова Е.А., Прусаков В.Ф., Зайцева Е.В. ....	53
Оценка эффективности применения пробиотика энтерожермины с целью коррекции дисбактериоза у детей. Назаренко О.Н., Юрчик К.В., Бондарь Т.А., Загорский С.Э. ....	58

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Муколитики в практике педиатра. Супрун Э.В. ....	68
Обзор проблем дисбиоза кишечника у детей. Кипшакбаев Р.К., Кипшакбаева Ф.М. ....	75

## КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Проблема острого тонзиллита в детском возрасте. Дарманиян А.С., Бакрадзе М.Д. ....	80
--	----

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Место амоксициллина/клавуланата в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. ....	84
Неспецифический язвенный колит у детей. Артамонов Р.Г., Глазунова Л.В., Бекташянц Е.Г., Куйбышева Е.В., Кирнус Н.И., Поляков М.В., Чижикина Н.Н. ....	90

НОВОСТИ .....	96
---------------	----

VII Международный конгресс – 2014

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



**29-30 октября** г. Алматы  
Дом приемов «Бакшасарай»

**31 октября** г. Шымкент  
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,  
России, Украины**

Генеральный спонсор



Главный спонсор



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

**Мастер-классы, круглые столы,  
симпозиумы**

**По вопросам участия обращаться:**  
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru) [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# Актуальные вопросы детской неврологии



Одной из самых актуальных проблем детской неврологии является диагностика и лечение нервной системы в раннем периоде. В структуре детской инвалидности 50% составляют заболевания нервной системы, 70–80% из них имеют истоки в перинатальном периоде. Какие факторы риска способствуют появлению и развитию неврологических заболеваний у детей? Насколько совершенны диагностические подходы для определения неврологических нозологий у маленьких детей? Возможна ли профилактика детской неврологической инвалидности в Казахстане?

За ответами на вопросы наших читателей мы обратились к д.м.н. профессору М.М. Лепесовой, заведующей кафедрой детской неврологии, с курсом медицинской генетики АГИУВ\*, Президенту Ассоциации детских неврологов Республики Казахстан, члену Международной Ассоциации детских неврологов, Действительному члену Азиатско-Океанской Ассоциации детских неврологов, Международной, Европейской Ассоциаций детских неврологов, члену экспертной комиссии ВОЗ.

**– Уважаемая Маржан Махмутовна, отмечает ли рост психоневрологических нарушений у детей в Республике Казахстан?**

– Точно сказать невозможно, так как в статистической отчетности идут разные рубрики. Допустим, в разделе, касающемся детских неврологических заболеваний, раньше были: задержка развития, эпилепсия и детский церебральный паралич. В настоящее время выделен только детский церебральный паралич.

**– Откуда идет вся перинатальная патология?**

– Перинатальная патология перешла в структуру неонатальной патологии. В раздел детской неврологии она не вошла.

На совещании в Минздраве мы обсуждали вопрос о введении новых нозологических протоколов лечения по детской неврологии, в связи с чем было принято решение о внесении в отчетность и других детских неврологических заболеваний. По завершении подготовки протоколов лечения будем ходатайствовать перед Минздравом об их утверждении и внесении в статистическую отчетность.

**– Какова структура неврологических заболеваний среди казахстанских детей на сегодня?**

– Несмотря на то, что детские (до 18 лет) неврологические заболевания, диагностированные неврологами, присутствуют во всех возрастных группах и входят в МКБ, в статистическую отчетность



они не вошли. Именно поэтому мы выступили с предложением к Минздраву разобраться в данном вопросе.

Так, в структуре неврологических заболеваний по инвалидности на первом месте находится ДЦП. В отдельные рубрики выделены – паралитические синдромы (нарушения мозгового кровообращения – инсульты; последствия перенесенных нейроинфекций, последствия перенесенных травм), эпилепсия, нервно-мышечные заболевания (наследственные заболевания), демиелинизирующие болезни, а также заболевания, которые приводят к нарушению речи, поведению ребенка и др., ранее не включенные в статистику.

#### **– Каков показатель детской инвалидности по неврологическим заболеваниям?**

– По данным Агентства по статистике РК, на 1.01.2013 г. количество инвалидов составило 563 тысячи, из них 50 816 детей, т.е. 10%.

Если говорить о детской неврологической инвалидности, то ее составляющими являются детский церебральный паралич, эпилепсия, гидроцефалия и другие заболевания смежных систем организма, приводящие к инвалидности.

В структуре детской инвалидности лидирующее положение (от 30% до 70%) занимает детский церебральный паралич (ДЦП) – заболевание, приводящее к ранней инвалидизации.

#### **– Какие, на Ваш взгляд, перспективные направления в диагностике применяются сегодня в детской неврологии в Казахстане?**

– Современные диагностические технологии – это нейровизуализация (КТ головного мозга, МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ультразвуковая диагностика, нейрофизиологические методы.

На сегодня проводятся исследования биоэлектрической активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии. Сам метод очень хорошо описан, как и его модификации: видео-ЭЭГ, длительное холтеровское ЭЭГ, полисомнография и так далее. Наиболее специфичен данный метод для обследования пациентов с эпилепсией и другими патологическими состояниями, сопровождающимися потерей сознания, двигательными пароксизмами, задержкой психомоторного развития и иными патологиями. Данные ЭЭГ должны быть сопоставлены с клиническими признаками, а также с другими методами исследований.

Наиболее современной и очень информативной при эпилепсии и многих заболеваниях является молекулярно-генетическая диагностика.

В настоящее время уже внедрен метод ДНК-диагностики. Проведение ДНК-диагностики у лиц из группы риска, а также пренатальной ДНК-диагностики с целью профилактики повторных случаев заболевания в семье, может осуществляться только при условии идентификации конкретной молекулярной формы заболевания у пробанда. В будущем при разработке эффективных методов лечения основных групп наследственных заболеваний нервной системы (особенно с использованием методов геной инженерии) точный ДНК-диагноз в каждом конкретном случае будет основным условием для проведения такой специфической терапии.

Внедрение ДНК диагностики позволит также верифицировать нервно-мышечные заболевания.

В следующем учебном году запланировано проведение мастер-классов для наших врачей, чтобы в своей повседневной деятельности они могли диагностировать эти заболевания.

#### **– Какие тенденции можно выделить в фармакотерапии психоневро-**

#### **логических заболеваний у детей?**

– В настоящее время наблюдается парадоксальная картина: конкретных нозологических форм статистики нет, а диагностированные врачами перинатальные энцефалопатии есть, но они не отражены в отчетах. Поэтому сейчас создана Комиссия по протоколам с целью предоставления правильной отчетности.

В этой связи в последнее время в детской неврологии все чаще возникает проблема гипердиагностики, так как в возрасте пациентов до года диагностика неврологических заболеваний особенно неоднозначна. Необходимо конкретизировать нозологию: нарушения мозгового кровообращения, последствия нейроинфекции, последствия травм, экстрапирамидный синдром, гидроцефальный синдром или гидроцефалия, задержка развития и т.д. К сожалению, часто в моей практике случаются ситуации, когда проблемы, которые вполне может и должен решать педиатр без вмешательства узкого специалиста перекладываются на неврологов, эндокринологов и т.д. На сегодняшний день в неврологии детям назначается лекарственные препараты (ноотропы, сосудистые ЛС), которые не применяются в Европе, но если диагноз верифицирован, то их следует назначать.

Вопрос фармакотерапии остается пока открытым.

#### **– Что вы думаете о применении методов доказательной медицины в нашей стране? Считаете ли вы себя приверженцем EBM (англ. evidence-based medicine)?**

– В соответствии с современными международными подходами стандарты в здравоохранении должны создаваться с применением специальных методологий международного уровня, основанных на принципах доказательной медицины. Протоколы диа-

гностики и лечения по наиболее часто встречающимся заболеваниям (на сегодня нами выделено 9 нозологических форм) дорабатываются с учетом предложений по результатам апробации в регионах страны и требований доказательной медицины.

И, конечно же, внедрение концепции ЕВМ в практику врачей позволит не только отличать доказательную информацию об эффективности медицинских вмешательств от описательной информации, но и обеспечить наиболее эффективное лечение пациентов. Именно поэтому на нашей кафедре разрабатывается и внедряется отдельный раздел – неврология развития, рассматривающий детские неврологические заболевания с позиций доказательной медицины на основе современных представлений о нейроонтогенезе, нейроиммунологии и нейрохимии.

#### – Насколько доступна специализированная реабилитационная медицинская помощь детям с неврологическими заболеваниями?

– Если обратиться к статистическим данным, то можно увидеть, что почти в каждом регионе имеются реабилитационные учреждения. Например, в г. Астане 65 неврологических коек для пациентов, состоящих на диспансерном учете, и 300 реабилитационных, занимающихся реабилитацией детей с ограниченными возможностями, в г. Шымкенте 106 неврологических коек, 100 – реабилитационных, в Алматы 70 неврологических коек, 75 реабилитационных в РДРЦ «Балбулак», 60 – в республиканском реабилитационном центре «Аксай», 20 – в городском реабилитационном центре. К сожалению, в некоторых регионах есть неврологические койки, но нет реабилитационных.

Служба детской реабилитации в республике нуждается в подготовке квалифицированных

специалистов, укреплении материально-технической базы имеющихся центров и создании новых реабилитационных учреждений в регионах.

Только комплексная реабилитация, включающая в себя медицинский, педагогический, социальный аспекты является наиболее эффективной для детей с ограниченными возможностями.

Отдельное применение методов без их сочетания не соответствует современным требованиям реабилитологии и не приносит ожидаемых эффектов.

#### – Как сегодня выглядит статистика заболеваемости детским церебральным параличом? Какова этиология ДЦП?

– Частота церебрального паралича как одного из наиболее тяжелых последствий перинатальной патологии в мире составляет 1–5 на 1000 новорожденных, и до 40 на 1000 недоношенных детей.

На сегодня в Казахстане на учете стоит 11 282 ребенка с диагнозом ДЦП.

По частоте распространения ДЦП увеличение числа детей с ДЦП отмечается в наиболее густонаселенных регионах и крупных городах РК: чаще все формы ДЦП наблюдаются в г. Алматы и Алматинской области, затем в г. Астане и Акмолинской области, Жамбылской, Кызылординской, Южно-Казахстанской областях.

Факторы перинатального поражения: перинатальная гипоксия, родовые травмы, перинатальная инфекция и дисметаболические расстройства ненаследственного характера, здоровье будущей матери. Длительная, хроническая гипоксия на протяжении практически всей внутриутробной жизни приводит к атрофии, как коры головного мозга, так и подкорки. Прогнозы у таких пациентов весьма неблагоприятны – спастико-гиперкинетические или дискинетические церебральные параличи.

#### – Какие современные технологии лечения ДЦП используют казахстанские неврологи?

– На сегодня применяется очень много современных технологий. Общепринятое лечение во многих странах основывается на кинезотерапии, педагогической коррекции, ортезировании и применении вспомогательных технических средств.

Из медикаментозных лекарственных средств – это инъекции ботулинического токсина «Диспорт». Препарат не только улучшает стато-локомоторные функции при спастических и спастико-гиперкинетических формах ДЦП, но и способствует положительной динамике когнитивных функций, и позволяет снизить степень инвалидизации детей.

На сегодня «Диспорт» является наиболее эффективным, патогенетически обоснованным, способствующим увеличению объема движений, приобретению новых двигательных навыков и улучшающих уход за детьми с тяжелыми формами. Эффективность инъекций возрастает при условии сочетания их с интенсивными занятиями ЛФК и кинезотерапии.

#### – Ваше отношение к селективной ризотомии.

– Мы не поддерживаем данный метод лечения, это не помощь ребенку.

#### – Что Вы еще можете сказать о реабилитации детей с ДЦП?

– Министерством здравоохранения РК утвержден протокол реабилитации с поэтапным алгоритмом.

#### – А что с эпилепсией у детей?

– В результате масштабных западных исследований пациентов с эпилепсией установлено, что смертность в этой категории может достигать 20%. У 31% детей болезнь приводила к умственной



отсталости, у 27,5% – отмечалось нарушение зрения, у 23% – нарушения обучения. Таким образом, эпилепсия не является монодисциплинарной наукой, которой должны заниматься только детские неврологи. Участие в лечении данного заболевания должны принимать психологи, психиатры, генетики, специалисты ЭЭГ-диагностики и КТ, а также социальные работники. В связи с тем что нервная система ребенка развивается поэтапно, этиологическим фактором развития приступов могут быть этапы ее формирования и генетические факторы. Кроме того, в этиологии приступов у подростков не последнюю роль играет гормональный фактор.

В республике создалась очень серьезная ситуация с эпилепсией у детей.

После постановки диагноза «эпилепсия», помимо купирования приступов, важно предотвратить или устранить неврологические последствия, которые могут приводить к различной степени инвалидизации. Соответственно, следует использовать препараты с нейропротекторным эффектом, не влияющие на гормональный статус. Очень важным условием в лечении эпилепсии у детей является выполнение врачебных рекомендаций самим пациентом и членами его семьи.

#### **– Какие современные методы фармакотерапии эпилепсии используют казахстанские неврологи?**

– Всем специалистам, занимающимся проблемами эпилепсии необходимо пользоваться новым изданием Института здоровья по диагностике и лечению эпилепсии (2012 г.), в котором четко обозначены формы эпилепсии, препараты, которые должны использоваться для лечения той или иной формы заболевания, виды дополнительного лечения, противопоказания к использованию тех или иных препаратов.



#### **– В литературе упоминаются исследования в области нейродиетологии – нового направления в нейронауке, нацеленного на профилактику и коррекцию нарушений нервной системы у детей. Насколько перспективно лечение болезней психоневрологической сферы диетологическими методами?**

– За рубежом уже в течение длительного периода времени применяется кетогенная диета для пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Суть лечебного питания – в ограничении углеводов и белков при явном преобладании в рационе жиров (соотношение жиров, углеводов и белков – 4:1:1). Организм в целом и клетки головного мозга в частности при недостатке глюкозы в крови начинают использовать другие источники питания – жиры, точнее продукты их распада – кетоновые тела. При этом улучшается самочувствие больных эпилепсией и снижается количество судорожных припадков.

Поскольку нейродиетология находится на стыке немедикаментозных и медикаментозных методов (если витамины рассма-

тривать в качестве лекарственных средств) терапии болезней нервной системы и ассоциированных с ними состояний, считаю это направление перспективным.

#### **– Несколько слов о SVS Лаборатории имени В.М. Савинова.**

– На базе SVS Лаборатории проводятся исследования по изучению эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга. ЭЭГ исследования проводятся в соответствии с протоколами, основанными на данных зарубежных и отечественных специалистов в области нейрофизиологии, эпилептологии и неврологии. Коллектив лаборатории начал образовательную деятельность. Мы сотрудничаем с лабораторией только в отношении эпилепсии, обсуждаем различные проблемы, ищем возможности в решении важных задач.

#### **– Рассеянный склероз, как правило, дебютирует в детском возрасте. Какова этиология столь тяжелого заболевания и можно ли его предотвратить?**

– Рассеянный склероз (РС) – очень тяжелое хроническое,





прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание нервной системы, развивающееся на фоне вторичного иммунодефицита, характеризующееся признаками многоочагового поражения белого вещества головного и спинного мозга, приводящее к тяжелой инвалидизации.

Мы сейчас только начали внедрять DVD-диагностику.

Главной задачей при терапии РС является достижение стойкой ремиссии следует помнить, что от своевременно поставленного диагноза в значительной мере зависит эффективность лечения заболевания.

**– Ранняя диагностика повреждения нервной системы у ребенка – залог успешного лечения. Возможно ли диагностировать патологию у плода?**

– Да, возможно. Современная пренатальная диагностика использует самые различные технологии: скрининг сывороточных факторов материнской крови, биопсия хориона, определение маркеров хромосомных заболеваний, проведение скрининговых ультразвуковых исследований в разные сроки беременности в соответствии с утвержденными

формами протоколов ультразвукового исследования. Все они обладают разными возможностями и степенью надежности.

Пренатальная диагностика позволяет исключить большую часть врожденной и наследственной патологии плода на этапе внутриутробного развития (например, фенилкетонурии, гипотиреоз).

Если женщина в группе риска (например, внутриутробная инфекция, гестоз, анемия) – патология плода должна диагностироваться на пренатальном этапе.

**– Как Вы относитесь к необоснованному ускорению процесса в родах, нередко практикующееся в роддомах? Воздействует ли форсированное медицинское вмешательство на уровень неврологического здоровья малыша?**

– Весь мир стоит перед проблемой невынашиваемости беременности. Многие женщины не могут забеременеть, обращаются к помощи суррогатного материнства, ЭКО. Форсированное вмешательство должно проводиться строго по показаниям. Это либо гипоксия плода, либо внутриутробные инфекции (например,

герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусный менингоэнцефалит) и т.д. Только 8% детей рождается с инвалидизацией при преждевременных родах.

Дети, испытавшие гипоксию в перинатальном периоде, по данным длительного наблюдения и нейрорадиологического исследования, имеют в дальнейшем определенные изменения в неврологическом и соматическом развитии. Среди этого контингента детей имеется особая группа – дети, перенесшие внутриутробное инфицирование. Хронические персистирующие формы внутриутробной инфекции приводят к изменению иммунного статуса и влияют на формирование моторных и психических функций ребенка. Показано, что гипоксия в перивентрикулярной мозговой ткани вызывает воспалительный процесс, приводящий в последующем к апоптозу, как одной из стадий иммунного ответа. Процесс распада клеток мозговой ткани вследствие нарастающей антигенемии приводит к постоянному раздражению иммунной системы и усугубляет имеющиеся гипоксические повреждения.

Увеличилось количество новорожденных с инсультом. С одной стороны, герпетический или цитомегаловирусный менинго-



энцефалит является непосредственной причиной инсультов у новорожденных; с другой – герпесвирусы вызывают полиорганные нарушения, являющиеся экстрацеребральными факторами развития инсультов. Важно отметить, что сопутствующая внутриутробной инфекции хроническая гипоксия усугубляет патологические изменения в сосудах, способствуя тяжести течения инсультов.

В подавляющем количестве случаев неврологические заболевания, приводящие к инвалидности у детей, являются следствием патологии беременности и родов, причем исходом такой патологии может быть в 1/3 случаев выздоровление, в остальных – стойкая инвалидность или условно инвалидизирующее состояние.

**– Есть ли разница в плане неврологии между детьми, рожденными естественным путем, и детьми, рожденными с помощью кесарева сечения?**

– Это сложный вопрос и рассматривается в разрезе здоровья ребенка. Кесарево сечение идет строго по показаниям. Если у ребенка внутриутробно шла гипоксия, то в родах она усилится, плюс родовой травматизм. Чтобы ее снизить, идут на кесарево сечение.

**– Насколько казахстанские роддома и поликлиники обеспечены квалифицированными кадрами и оснащены необходимой аппаратурой?**

– И роддома, и поликлиники обеспечены необходимой аппаратурой: УЗИ, ЭЭГ, КТ, МРТ и др.

Что касается кадров – это большой вопрос. Правильная постановка диагноза и подбор адекватной терапии зависят от уровня подготовки специалиста. Поскольку младенческий возраст является уникальным временным интервалом, в течение которого при своевременном и адекватном лечении исход является наиболее перспек-

тивным, тогда как с возрастом реабилитационный потенциал ребенка сокращается, что сопровождается заметным снижением ответа на терапию – на местах должны быть врачи соответствующей квалификации.

Кроме того, в нашей республике отмечается тотальный дефицит детских неврологов. На весь Казахстан и в поликлиниках, и в стационарах работает 280 врачей-неврологов, т.е. обеспеченность очень низкая и составляет 36,79%. В ряде областей на 10 тыс. населения приходится только 0,2 единицы специалистов. В ВКО – 24 врача, ЮКО – 51, Мангистау – 9, Жамбылской области – 12, в ЗКО – всего 1, даже в Алматы всего 21 врач.

Поэтому 280 врачей на республику не решат проблему!

**– Неврологические заболевания, как правило, лечатся длительно. Проводится ли лекарственный мониторинг эффективности и безопасности используемых препаратов?**

– В настоящее время основательный мониторинг не проводится, но мы консультируемся с академиком Р.С. Кузденбаевой (начальник управления фармакологической экспертизы НАЦЭЛС МЗ РК). Уже имеются наработки.

**– Маржан Махмудовна, поделитесь, пожалуйста, о перспективах деятельности, руководимой Вами кафедрой.**

– Образовательная, образовательная и еще раз образовательная. 1 раз в год мы проводим

международную конференцию и мастер-класс, запланировали краткосрочные тренинги для врачей смежных специальностей, чтобы не только разгрузить, но своевременно начать диагностику.

В настоящее время продолжается активная работа в деятельности кафедры по различным направлениям – научном, педагогическом, издательском и т.д. Современное состояние науки и техники диктует необходимость внедрения инновационных методов образования, таких как дистанционное обучение, интегрированные учебные модульные программы. Кафедрой подготовлены новые рабочие программы по эпилептологии, реабилитологии, наследственным заболеваниям и пограничным психоневрологическим состояниям. Разрабатывается и внедряется отдельный раздел – неврология развития, рассматривающий детские неврологические заболевания с позиций доказательной медицины на основе современных представлений о нейроонтогенезе, нейроиммунологии и нейрохимии. Составляются новые протоколы диагностики и лечения редких (орфанных) детских неврологических заболеваний, соответствующие современным международным стандартам, расширяется нормативно-правовая база, которая составит основу разрабатываемого Положения о детской неврологической службе.

**– Спасибо большое за интервью.**

*Беседовала Айгуль Рахметова*

*Примечание: \* – Кафедра детской неврологии, неонатологии с курсом медицинской генетики АГИУВ является единственным учебным, научным и клиническим центром для подготовки специалистов в области детской неврологии различных уровней, имеющий научно-методическую поддержку Всемирной Ассоциации детских неврологов, Азиатской Ассоциации детских неврологов, образовательного фонда Джепа, а также российских, украинских, молдавских и белорусских коллег.*

*На сегодняшний день Кафедра – это клиническая база при Городской детской клинической больнице №2 г. Алматы, где тесно сотрудничают наука и практика; это высокоспециализированная лечебно-диагностическая и консультативная медицинская помощь детям.*

# Всегда надо помнить, что ребенок – это высшая ценность человеческого общества!

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире около 12 млн детей погибают от инфекционных заболеваний. Наиболее подвержены инфекционным заболеваниям дети, особенно раннего возраста, у которых эти болезни отличаются развитием осложнений, приводящим к печальным последствиям.

В силу недостаточной осведомленности многие родители и медицинские работники недооценивают риск инфекций и чрезмерно преувеличивают опасности, связанные с вакцинацией.

Насколько опасна вакцинация? Какие виды испытаний проходят иммунобиологические препараты, прежде чем поступить на казахстанский фармацевтический рынок? Какова роль врача в формировании у населения разумного отношения к иммунизации детей? Чтобы расставить все точки над «і», мы обратились к д.м.н., профессору Ж.А. Сатыбалдиевой, руководителю Республиканской иммунобиологической лаборатории Испытательного центра РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, члену Национального Консультативного Комитета по иммунизации при МЗ РК.



– **Жаннат Абеновна, отношение в обществе к вакцинации и иммунопрофилактике неоднозначно. Есть мнение, что имеющиеся случаи заболеваний инфекционными заболеваниями (например, полиомиелитом) – вакциноассоциированные. Так ли это?**

– Вы правы, отношение к иммунопрофилактике действительно неоднозначное. Однако все прогрессивное человечество уже давно понимает, что вакцинация – единственно действенный способ профилактики многих инфекций, недаром их называют вакциноуправляемыми инфекциями. Ведь до массового использования вакцин на первом месте причиной смертности де-

тей были так называемые детские инфекции. Вместе с тем, поскольку медицинские иммунобиологические препараты, к которым относятся вакцины – реактогенные препараты, то они, как и любые лекарственные средства могут иметь те или иные побочные действия, однако соотношение польза/риск при решении вопроса об иммунопрофилактике, безусловно, за вакцинами. Вакциноассоциированные заболевания, в частности полиомиелит – крайне редкое осложнение, вызванное применением оральной живой вакциной (ОПВ), отмечается у ослабленных детей с иммунодефицитом. В 2002 году Казахстан сертифицирован ВОЗ, как территория, свободная от полиомиелита, что достигнуто благодаря вакцинам. С тех пор зарегистри-



рован всего один случай полиомиелита в 2010 году, классифицированный ВОЗ как завозной.

**– В конце 1990-х – начале 2000-х годов появилась информация, будто вакцины провоцируют аутизм. Существует ли между вакцинацией и аутизмом причинно-следственная связь?**

– Никакой причинно-следственной связи между аутизмом и вакцинацией не существует, однако для того чтобы опровергнуть эти ложные данные печально знаменитого британского псевдоврача Эндрю Уэйкфилда были проведены не только многочисленные исследования, но и потрачены огромные средства. Результаты этих исследований были опубликованы в ведущих научных изданиях Великобритании и других стран. Авторы статей назвали результаты исследования Уэйкфилда «тщательно спланированным мошенничеством». Это заявление привело в шок многих (особенно тех, у кого дети страдают аутизмом), потому что первоначальные результаты, указывающие на взаимосвязь между этой болезнью и прививкой, наделали не только много шума во всем мире, но и привели к созданию целой «индустрии» по борьбе с прививанием детей. Во многом именно благодаря Уэйкфилду в разных странах усилилось движение против прививок. В результате многие родители стали отказываться от проведения вакцинации своим детям вообще, в результате чего возникла угроза распространения уже, казалось бы, побежденных инфекционных заболеваний. Эндрю Уэйкфилд – инициатор «злосчастного» исследования – обвиняется в Великобритании не только в фальсификации данных, но и в мошенничестве. Утверждается, что ему была выгодна информация о связи вакцины и аутизма, благодаря которой стали процветать страховые организации, фармацевтические компании, медицинские учреждения и врачи, специализирующиеся на аутизме.

Доктор Эндрю Уэйкфилд, автор идеи о взаимосвязи между вакциной MMR (вакцина против кори, паротита и краснухи) и аутизмом, был исключен из медицинского реестра врачей Великобритании, что является запретом на врачебную практику.

Британский Главный Медицинский Совет (General Medical Council, GMC) признал Эндрю Уэйкфилда виновным в серьезном должностном преступлении из-за методов, которые он использовал в своем нашедшем исследовании. Ранее GMC признал его действия не соответствующими этике врача, а журнал «The Lancet» отказался от статьи Уэйкфилда, опубликованной в 1998 году и сообщающей о взаимосвязи между вакциной MMR и аутизмом.

Было доказано, что Уэйкфилд не имел необходимой квалификации для проведения экспериментальной части исследования и использовал неэтичные методы в отношении испытуемых. В общей сложности, Совет предъявил доктору более 30 обвинений. В результате Совет пришел к выводу, что исключение из реестра – единственная возможность защитить пациентов от

влияния Уэйкфилда на фоне широкого общественного интереса и пагубным последствиям его теории, подрывающим веру в медицину.

Уэйкфилд проводил исследование не в одиночку. Один из его коллег, 73-летний профессор Джон Уолкер-Смит (John Walker-Smith), ушедший на пенсию 10 лет назад, также был признан виновным в нарушении должностных обязанностей и исключен из медицинского реестра. Однако вред делу иммунопрофилактики был нанесен колоссальный! Многие эксперты считают, что даже при опровержении взаимосвязи между прививкой и аутизмом потребуются много времени, чтобы поменять годами сложившееся мнение у людей, которые более десяти лет были уверены в том, что именно вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи ведет к аутизму.

**– Часто можно услышать негативные отзывы по отношению к комбинированным вакцинам. Не оказывает ли наличие нескольких антигенов в вакцине отрицательного влияния на ребенка?**

– В практике вакцинологии комбинированные вакцины применяются очень давно. Их можно разделить на две группы: 1) содержащие антигены вакцинных штаммов разных возбудителей; 2) состоящие из антигенов разных сероваров (серотипов) одного и того же возбудителя. С точки зрения теории иммунологии количество компонентов в ассоциированных комбинированных вакцинах может быть неограниченным, ведь человеческий организм ежесекундно встречается с огромным количеством всевозможных антигенов, и иммунная система успешно реагирует на них, поэтому наличие нескольких антигенов не имеет отрицательного влияния на организм ребенка. Разработка новых комбинированных вакцин имеет большое значение для решения медицинских, социальных и экономических проблем иммунопрофилактики. Причем число их непрерывно увеличивается. Некоторые из них обеспечивают иммунитет против 5–6 видов инфекций и представляют собой различные комбинации АКДС-вакцин, а также вакцин против гепатита В, гемофильной, менингококковой инфекций, полиомиелита. В процессе разработки комбинированных вакцин детально и углубленно исследуется возможность физико-химической несовместимости некоторых антигенов, стабилизаторов, адъювантов, и других составных частей вакцины. Многокомпонентные вакцины способствуют упрощению календаря прививок и сокращению их числа, уменьшению частоты побочного действия, в том числе психологической реакции на инъекции, довольно часто отмечающиеся у детей и подростков, числа амбулаторных вызовов, сокращению расходов на упаковки, ампулы, шприцы и т.д., решению этических проблем, возникающих при многократных введениях вакцин. Многолетние исследования комбинированных вакцин показали их высокую эффективность и безопасность.

**– Почему все-таки бывают случаи заболевания коклюшем у привитых детей?**

– Случаи заболевания коклюшем у детей отмечаются достаточно редко, заболевание у привитых детей проходит в значительно более легкой форме, чем у непривитых. Причиной же является недостаточно высокое содержание защитных антител у некоторых детей с более низкой иммунологической реактивностью.

**– Как Вы считаете, имеет ли место право выбора у родителей прививать ребенка или нет?**

– Безусловно, право выбора у родителей имеется. Именно они принимают чрезвычайно важное решение, от которого напрямую зависит здоровье ребенка. Профилактические прививки проводятся только с согласия родителей или иных законных представителей несовершеннолетних детей. Более того, родители помимо государственных медицинских учреждений, могут выбрать частные кабинеты вакцинации, имеющие соответствующую лицензию на этот вид медицинской деятельности.

**– Об этическом аспекте вакцинопрофилактики: проводится ли в Казахстане работа по предупреждению родителей о необходимости вакцинировании их ребенка не только для его собственной защиты, но и для защиты других детей?**

– Этика вакцинации – наиболее важный и очень деликатный аспект иммунопрофилактики. Всегда надо помнить, что в отличие от лекарств, которые добровольно принимают больные люди, вакцины вводят здоровому ребенку, который зачастую не понимает в силу маленького возраста необходимость этой процедуры, и решение за него принимают взрослые родители. Они имеют право на получение полной и объективной информации о профилактических прививках, вводимых вакцинах, их качестве, эффективности, безопасности, последствиях отказа от них, возможных поствакцинальных осложнениях, на бесплатный медицинский осмотр перед введением вакцин. Ребенка необходимо вакцинировать не только для собственной безопасности, но и для безопасности других детей, для которых в случае заболевания он может стать источником инфекции.

**– Какие виды испытаний при государственной регистрации/перерегистрации проходят иммунобиологические препараты в Испытательном центре «НЦЭС» МЗ РК, прежде чем поступят на казахстанский фармацевтический рынок?**

– Прежде всего, хочу подчеркнуть, что «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан – экспертная организация в сфере обра-

щения лекарственных средств, основной целью которой является осуществление деятельности в области здравоохранения по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств.

Одним из основных структурных подразделений НЦЭС является Испытательный центр, аккредитованный в государственной системе сертификации Госстандарта РК (аттестат аккредитации №KZ.И.02.0010 до 12 августа 2014 года), а также на соответствие требованиям СТ РК ИСО/МЭК 17025-2001 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

В соответствии с Постановлением Правительства Республики Казахстан «Создание Республиканской иммунобиологической лаборатории», с Приказом МЗ РК №403 от 16.08.05 г. в целях реализации Государственной программы реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005–2010 годы, утвержденной Указом Президента РК от 13 сентября 2004 года №438 и пункта 76, Плана мероприятий по реализации Государственной программы реформирования и развития здравоохранения РК на 2005–2010 годы, утвержденной Постановлением Правительства РК от 13 октября 2004 года №1050, в 2005 году создана единственная в Центральной Азии лаборатория, осуществляющая испытания МИБП, изделий медицинского назначения (диагностических реагентов) Республиканская иммунобиологическая лаборатория (РИБЛ).

К слову сказать, РИБЛ оснащена самым современным высокоточным оборудованием по Программе 0025 «Оснащение Республиканской иммунобиологической лаборатории», которое постоянно дооснащается и актуализируется в связи с интенсивным развитием биотехнологии, иммунологии, иммунофармакологии и появлением значительного числа инновационных лекарственных средств биологического происхождения, а также диагностических реагентов, которые также проверяются в РИБЛ.

Следует подчеркнуть, что в РИБЛ работают высококвалифицированные сотрудники, прошедшие обучение в ведущих учебных центрах Дании, США, Франции, Болгарии, России, Украины, а также на тренингах ВОЗ – в Великобритании, Франции, Нидерландах, Индии.

Система государственной регистрации медицинских иммунобиологических препаратов является чрезвычайно важной составляющей безопасности вакцин.

В процессе государственной регистрации и перерегистрации осуществляется весьма строгая экспертиза, которая является сложным многоэтапным процессом и регламентирована в Приказах Министерства здравоохранения №735 от 25 августа 2010 г. «Об утверждении нормативных правовых актов, регламентирующих государственную регистрацию, перерегистрацию, внесение изменений в регистрационное досье и экспертизу лекарственных средств, в том числе медицинских изделий в Республике Казахстан» и №736 от 18 ноября 2009 г. «Об утверждении Правил проведения экспер-



тизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Экспертиза лекарственного средства при государственной регистрации, перерегистрации состоит из следующих этапов:

- ❖ первичной экспертизы;
- ❖ аналитической экспертизы;
- ❖ специализированной фармацевтической экспертизы;
- ❖ специализированной фармакологической экспертизы;
- ❖ формирования заключения о безопасности, эффективности.

Именно аналитическую экспертизу – лабораторный контроль качества МИБП, осуществляет РИБЛ.

Аналитическая экспертиза включает в себя:

физические, химические, физико-химические и биологические испытания образцов на соответствие требованиям нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств; оценку нормативного документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств на предмет воспроизводимости методик анализа и соответствия регистрационных образцов нормативному документу по контролю качества и безопасности.

По результатам аналитической экспертизы лекарственного средства испытательной лабораторией составляется протокол испытаний, в котором отражаются контролируемые биохимические, физико-химические и физические показатели; стерильность (для живых вакцин – отсутствие посторонних микроорганизмов и грибов). Для препаратов, применяемых *per os*: допустимая бактериальная, вирусная контаминация и др.; пирогенность; токсичность; специфические безвредность и активность; специфические и неспецифические примеси; производственные штаммы; другие биологические показатели, а также вещества, входящие в состав препарата.

Необходимо подчеркнуть, что одним из основных условий государственной регистрации лекарственных средств, в частности медицинских иммунобиологических препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники является регистрация в стране-производителе, а также опыт клинического применения в стране-производителе и других государствах, а для вакцин изучаются данные, подтверждающие эпидемиологическую эффективность. Причем, данные эти подвергаются весьма строгой специализированной экспертизе.

#### **– Как Вы считаете, воспроизведенные вакцины биоэквивалентны оригинальным?**

– В отношении препаратов биологического происхождения точная биоэквивалентность между оригинальными и воспроизведенными препаратами практически не представляется возможной, и эти понятия не применяются. Различия могут колебаться даже от серии к серии, поэтому при регистрации вакцин тре-

бования к ним предъявляются чрезвычайно строгие, такие же, как и ко всем оригинальным препаратам, т.е. анализируются данные по доклиническим и клиническим исследованиям, эпидемиологической эффективности и т.д.

#### **– Каковы прогнозы в области появления новых лекарственных форм препаратов, применяемых для иммунопрофилактики? Фармкомпании по-прежнему регистрируют инъекционные лекформы, или можно ожидать вакцины с более щадящим путем введения?**

– Подавляющее большинство вакцин производят в виде инъекционных форм во флаконах, ампулах или заполненных шприцах. Имеются пероральные формы: живая вакцина против полиомиелита, рекомбинантная антирабическая вакцина, интраназальные живые гриппозные вакцины. Разрабатываются так называемые «съедобные вакцины», которые создаются на основе трансгенных растений. Наиболее часто применяются внутримышечный подкожный, и внутрикожный пути введения, так как подкожное пространство, кожа являются органом иммунитета – SALT-system (skin associated lymphoid tissue) – участвует в опосредовании сложнейших иммунных реакций, направленных на создание противоинойфекционной защиты.

#### **– И все-таки, имея достаточную доказательную базу об эффективности вакцин, почему же до сих пор мы не можем убедить население в необходимости вакцинопрофилактики?**

– К сожалению, представители прессы очень часто в погоне за «жареными фактами» драматизируют ситуации с побочными действиями вакцин, забывая, что, если бы не проводимая иммунопрофилактика, которая является государственной политикой, то последствия от эпидемий были бы столь значительными, что представляли бы угрозу для всего человечества. Поствакцинальные осложнения, в особенности серьезные, конечно же, в каждом конкретном случае являются драмой и вызывают у всех специалистов и людей огромное сочувствие, потому что отмечаются у детей, которых здоровыми привели на прививку. Поэтому должен быть тщательный осмотр детей перед проведением вакцинации, учитываться противопоказания, наличие иммунодефицитов и т.д. Мне, к сожалению, приходилось сталкиваться с ошибочным утверждением, не выдерживающим никакой критики с точки зрения специалистов, что результатом применения вакцин является ДЦП, болезнь Дауна, аутизм. Поэтому для успешного проведения иммунопрофилактики необходимо общими усилиями, с помощью представителей СМИ работать над широкой популяризацией знаний, достоверных сведений в области вакцинологии у населения. Я уже говорила выше, что поменять мнение, сложившееся годами в результате действий и

таких псевдоврачей, как Уэйкфилд, трудно. Недавно в прессе была опубликована большая статья о «вреде» вакцинации против вируса папилломы человека, которая меня огорчила. К сожалению, автор – бывший военный врач, мой однокурсник, ссылается на неофициальные сайты и недостоверные сведения. Его статья содержит сентенции, абсолютно некомпетентные по своему содержанию. Так, голословно утверждается, что вакцина якобы вызывает бесплодие. На вопрос о том, каков механизм развития бесплодия, он ответить не смог. Каждая информация в СМИ – огромная нравственная, этическая ответственность перед населением, которое верит и прислушивается к печатному слову, поэтому каждое утверждение должно быть выверено и точно соответствовать истине.

**– Жаннат Абеновна, расскажите о взаимоотношении религии и вакцинации.**

– Настоящей проблемой в последнее время стало увеличение случаев отказа населения от вакцинации из-за религиозных убеждений, особенно в Западном Казахстане. Растет число родителей, которые отказываются прививать своих детей в силу своей приверженности нетрадиционным религиозным течениям. Придерживаясь своих, только им понятных убеждений, они подвергают своих детей смертельной опасности.

Такой тенденцией всерьез встревожены не только врачи, но и представители различных конфессий, принимавших неоднократно участие в круглых столах, встречах, организованных Национальным Консультативным Комитетом по иммунизации при МЗ РК<sup>1</sup> и Школой вакцинологии при КазНМУ<sup>2</sup>.

На последней встрече, прошедшей в апреле текущего года, Имам Медеуского района г. Алматы Толепберген Алдамжарулы и Клирик Храма Христа спасителя г. Алматы Протоиерей Анатолий Измеров выразили позицию мусульманской и христианской православной религий в отношении иммунизации.

Они уверены, что массовый отказ от вакцинации может угрожать национальной безопасности страны. В республике может вырасти целое поколение уязвимых перед вирусами казахстанцев.

Особенно ярким было выступление Главного имама, в котором он подчеркнул, что истинный ислам никогда не запрещал лекарское искусство. Вакцинация является одним из способов профилактики инфекционных болезней. Религия не противоречит фактам, доказывающим наличие методов и способов избавления от болезней, тем более их предупреждение. И если путем вакцинации можно влиять на состояние здоровья детей, улучшать их качество жизни, то это только приветствуется. Более того, по классическим канонам ислама следить за своим здоровьем и предупреждать заболевания – непреложная обязанность человека.

Протоиерей Анатолий Измеров поддерживает доводы врачей и считает отказ от вакцинации неправильным, так как Русская Православная Церковь никогда не благословляла отказ от медицинской помощи

или вакцинации. Люди, утверждающие это, вводят в заблуждение общество.

Современный мир немыслим без иммунопрофилактики, позволившей ликвидировать оспу и взять под контроль многие тяжелые инфекционные болезни. Поэтому, через ваш журнал, у которого очень большая аудитория мы хотим довести до населения достоверную информацию о вакцинации и иммунопрофилактике. Во-вторых, хотим выразить благодарность за то, что вы поднимаете актуальные вопросы в поддержку иммунопрофилактики. Ведь только совместными усилиями медиков, родителей, педагогов, представителей СМИ будет проводиться разъяснительная работа об эффективности и безопасности вакцин с целью поддержания благополучной эпидемиологической ситуации по инфекциям, которые предотвращаются с помощью вакцин.

**– Вы согласны с аксиомой Джона Раппорта: «прививки – символ прогрессивной медицины»?**

– Безусловно, согласна. Иммунопрофилактика – это огромное достижение медицины. В настоящее время отмечается интенсивное развитие иммунологии, биотехнологии, молекулярной биологии, нанобиотехнологии, специалисты по всему миру постоянно работают над совершенствованием препаратов для иммунопрофилактики, снижением их реактогенных свойств, повышением эффективности и безопасности. Правильное использование средств и методов иммунопрофилактики – одна из главных задач современной профилактической медицины, направленная на поддержание здоровья человека, в особенности детей.

Всегда надо помнить, что ребенок – это высшая ценность человеческого общества!

**– Жаннат Абеновна, спасибо большое за интервью.**

*Беседовала Айгуль Рахметова*

<sup>1</sup>Национальный консультативный комитет по иммунизации при МЗ РК образован в 2012 г. при поддержке ВОЗ. В состав НККИ входят ведущие ученые в области иммунологии, эпидемиологии, педиатрии, эксперты системы здравоохранения, специалисты по экспертизе вакцин. Основными задачами НККИ являются: проведение анализа эффективности программы иммунизации в стране, подготовка рекомендаций по совершенствованию иммунизации, мониторинг и анализ мировых научных данных по новым видам вакцины с целью решения вопросов внедрения, применения новых вакцин в Казахстане.

<sup>2</sup>«Школа вакцинологии» при КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, руководитель Школы д.м.н., профессор С.А. Амиреев, заведующий кафедрой эпидемиологии КазНМУ. «Школа вакцинологии» – это образовательный центр по подготовке медицинских кадров в области вакцинопрофилактики инфекционных болезней. Школа также занимается научно-исследовательской работой для внедрения в практику новых вакцинных и других иммунобиологических препаратов.



# Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей

Клинические рекомендации разработаны и рекомендованы Союзом педиатров России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству  
Главный редактор академик РАМН и РАН Баранов А.А.

## Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний (ОРЗ) Оценка тяжести

Основной проблемой, которую решает врач у температурающего ребенка с ОРЗ – вероятность у него бактериальной инфекции, тогда как борьба с лихорадкой, если она и оправдана – задача второстепенная. У 70–80% детей с ОРЗ симптоматика позволяет у постели больного поставить хотя бы предположительный диагноз. Тем не менее, с учетом сходства клинических проявлений многих вирусных и бактериальных инфекций, у части больных окончательное суждение о необходимости назначения антибиотиков приходится выносить с учетом ряда лабораторных параметров.

### Клиническая оценка

Для диагностики бактериальной инфекции, особенно тяжелой, оценка внешнего вида и поведения ребенка значительно важнее, чем показания термометра. Признаки, позволяющие оценить тяжесть интоксикации, обычной при бактериальной инфекции, включают:

- ❖ Резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка.
  - ❖ Раздражительность (крик при прикосновении).
  - ❖ Вялость, сонливость (сон более длительный).
  - ❖ Отсутствие глазного контакта ребенка при осмотре.
  - ❖ Ребенок отказывается от еды и питья.
  - ❖ Яркий свет вызывает боль.
- При оценке тяжести следует также учитывать:
- ❖ Степень тахикардии, приглушения сердечных тонов.
  - ❖ Гипо- или гипервентиляцию.
  - ❖ Нарушение микроциркуляции, периферический цианоз, замедление наполнения капилляров ногтевого ложа.
  - ❖ Непрекращающуюся рвоту.
  - ❖ Признаки дегидратации.

Используя эти признаки, удастся у 75–80% больных диагностировать тяжелую бактериальную инфекцию (ТБИ) до проведения лабораторных анализов.

В то же время, критерии («Рочестерские») низкого риска бактериальной инфекции, позволяющие у детей (в т.ч. в возрасте 0–3 месяцев) при температуре  $>38^{\circ}$  воздержаться от назначения антибиотика:

- ❖ доношенный ребенок, не получавший антибиотиков до настоящего заболевания,
- ❖ отсутствие физических симптомов бактериальной инфекции (отита, пневмонии, менингита),
- ❖ лейкоцитоз  $5\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ , число палочкоядерных лейкоцитов  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ,
- ❖ менее 10 лейкоцитов в п. зр. в осадке мочи.

### Лабораторная оценка

**Лейкоцитоз.** Интерпретация этого показателя должна быть связана с возрастом ребенка (Табл. 1).

Мнение о том, что при числе лейкоцитов выше  $10 \times 10^9/\text{л}$  можно с уверенностью ставить диагноз бактериальной инфекции, ошибочно. При многих вирусных инфекциях (особенно вызванных ДНК-вирусами, например, аденовирусами) число лейкоцитов крови нередко превышает  $10 \times 10^9/\text{л}$  и даже  $15 \times 10^9/\text{л}$ . Поэтому лишь следует считать характерными для бактериальных инфекций цифры выше  $15 \times 10^9/\text{л}$ , а также абсолютное (а не относительное) число нейтрофилов выше  $10 \times 10^9/\text{л}$  и палочкоядерных нейтрофилов выше  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ .

**С-реактивный белок (СРБ).** Уровень этого маркера у  $\frac{1}{4}$  больных с ОРВИ, бронхитом, крупом находится в пределах 15–30 мг/л, так что значимым для диагноза бактериальной инфекции повышением следует считать цифры  $>30$  мг/л.

**Прокальцитонин (ПКТ).** Инструкции рассматривают как предиктор бактериальной инфекции уровни ПКТ  $>0,5$  нг/мл. Опыт показывает, что эту границу следует повысить до 2 нг/мл, поскольку значения 0,5–2 нг/мл встречаются у 20% детей с ОРВИ.

Таблица. 2.1. Нормальное содержание лейкоцитов [44]\*

Возраст	Лейкоциты		Нейтрофилы			Лимфоциты			Моноциты		Эозинофилы	
	М	Интервал	М	Интервал	%	М	Интервал	%	М	%	М	%
0	13,1	9,0–30	11,0	6,0–26	61	5,5	2,0–11,0	31	1,1	6	0,4	2
12 ч.	22,8	13,0–38	15,5	6,0–28	68	5,5	2,0–11,0	24	1,2	5	0,5	2
24 ч.	18,9	9,4–34,0	11,5	5,0–21	61	5,8	2,0–11,5	31	1,1	6	0,5	2
1 нед.	12,2	5,0–21,0	5,5	1,5–10	45	5,0	2,0–17,0	41	1,1	9	0,5	4
2 нед.	11,4	5,0–20,0	4,5	1,0–9,5	40	5,5	2,0–17,0	48	1,0	9	0,4	3
1 мес.	10,8	5,0–19,5	3,8	1,0–9,0	35	6,0	2,5–16,5	56	0,7	7	0,3	3
6 мес.	11,9	6,0–17,5	3,8	1,0–8,5	32	7,3	4,0–13,5	61	0,6	5	0,3	3
1 год	11,4	6,0–17,5	3,5	1,5–8,5	31	7,0	4,0–10,5	61	0,6	5	0,3	3
2 года	10,6	6,0–17,0	3,5	1,5–8,5	33	6,3	3,0–9,5	59	0,5	5	0,3	3
4 года	9,1	5,5–15,5	3,8	1,5–8,5	42	4,5	2,0–8,0	50	0,5	5	0,3	3
6 лет	8,5	5,0–14,5	4,3	1,5–8,0	51	3,5	1,5–7,0	42	0,4	5	0,2	3
8 лет	8,3	4,5–13,5	4,4	1,5–8,0	53	3,3	LS–6,8	39	0,4	4	0,2	2
10 лет	8,1	4,5–13,5	4,4	1,8–8,0	54	3,1	1,5–6,5	38	0,4	4	0,2	2
16 лет	7,8	4,5–13,0	4,4	1,8–8,0	57	2,8	1,2–5,2	35	0,4	5	0,2	3
21 год	7,4	4,5–11,0	4,4	1,8–7,7	59	2,5	1,0–4,8	34	0,3	4	0,2	3

\*Лейкоциты: абс. значения  $\times 10^9$ , интервал – 95-центильный диапазон, процент – доля от общего числа белых клеток. Нейтрофилы включают палочкоядерные клетки во всех возрастах и малое число мета- и миелоцитов.

Указанные уровни нельзя считать абсолютным критерием вирусной или бактериальной инфекции. Они нередко превышаются при вирусной инфекции, и не достигаются при бактериальной. Так при гнойном отите и типичной пневмонии у 40% больных лейкоцитоз не превышает  $15 \times 10^9/\text{л}$ , а при катаральном отите и атипичной пневмонии – у 90%. При ИМП лейкоцитоза нет у 1/2 больных, нормальные уровни СРБ – у 40%, а ПКТ у 86%.

Вероятность бактериальной инфекции высока, если:

- ❖ Лейкоцитоз  $> 15$  тысяч/мкл
- ❖ Нейтрофилез  $> 10$  тысяч/мкл
- ❖ С-реактивный белок  $> 30$  мг/л
- ❖ Прокальцитонин  $> 2$  нг/мл

## 2. ОРВИ и грипп

Синдром катара верхних дыхательных путей (ОРВИ – ринит, ринофарингит, фарингит) диагностируется при остро возникших насморке и/или кашле при исключении поражений конкретных органов:

- ❖ средний отит (отоскопия и – не всегда – соответствующие жалобы);
- ❖ острый тонзиллит (преимущественное вовлечение миндалин, налеты);
- ❖ гнойный синусит (отек, гиперемия мягких тканей лица, орбиты).
- ❖ поражение нижних дыхательных путей (учащение или затруднение дыхания, втяжения податливых мест грудной клетки, укорочение

перкуторного звука; асимметрия физикальных изменений в легких);

Наличие при этом конъюнктивита является весьма надежным признаком вирусной инфекции, не уступая по диагностической ценности лабораторным маркерам воспаления.

У лихорадящего ребенка с катаральным синдромом вероятность бактериальной инфекции минимальна, если исключен отит, пневмония и инфекция мочевых путей.

Наличие катарального конъюнктивита – дополнительное доказательство вирусной этиологии болезни.

Далеко не каждая вирусная инфекция активирует бактериальную флору.

**Грипп** отличает высокая температура, интоксикация, мышечные и головные боли, боль при взгляде вверх; катаральные явления усиливаются в течение 2–3 дней.

При резком затруднении носового дыхания без отделяемого из носовых ходов, особенно в сочетании с тонзиллитом, увеличением шейных лимфоузлов следует подумать об **инфекционном мононуклеозе** (вирус Эпштейна-Барр) или мононуклеозоподобном синдроме на фоне другой вирусной инфекции (обычно, герпес 6 типа).

Установка на то, что при всякой вирусной инфекции активируется бактериальная флора (на основании, например, наличия у больного лейкоцитоза) не подтверждается практикой: у большинства таких больных ОРВИ течет гладко без применения антибиотиков.



**Бактериальные осложнения ОРВИ** возникают редко, не более чем у 3–8% заболевших. Как правило, они уже имеются в 1–2-й дни болезни; в более поздние сроки они возникают чаще всего вследствие суперинфекции.

**Обследование** имеет целью выявление бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами. Анализ мочи у 5–10% госпитализируемых детей грудного и раннего возраста выявляет ИМП.

Анализ крови оправдан при более выраженных симптомах. Лейкопения, характерная для гриппа и энтеровирусных инфекций, обычно отсутствует при других ОРВИ, при которых в  $1/3$  случаев лейкоцитоз достигает уровня  $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ , что не должно вызывать беспокойства. При повышении указанных выше уровней маркеров следует подумать о «немой» пневмонии – показание для рентгенографии грудной клетки. У детей первых 2–3 месяцев жизни и при ОРВИ лейкоцитоз часто достигает  $20 \times 10^9/\text{л}$  и более.

Рентгенография придаточных пазух носа больным ОРВИ в остром периоде (первые 10–12 дней) не показана.

В стационаре при возможности целесообразны экспресс-тесты на стрептококковую инфекцию, а в сезон – на грипп.

**Лечение:** промывание носа физраствором, отсасывание слизи, деконгестанты на 2–3 дня. Гриппферон в нос. Жаропонижающие – при выраженном дискомфорте или температуре выше  $39^\circ\text{C}$ .

Антибиотики для лечения неосложненных ОРВИ и гриппа не используют, в т.ч. если заболевание сопровождается в первые 10–14 дней болезни ринитом, конъюнктивитом, затемнением синусов, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом. Антибактериальная терапия не только не предотвращает бактериальную суперинфекцию, но способствуют ее развитию из-за подавления нормальной флоры, «сдерживающей агрессию» стафилококков и кишечной флоры. Антибиотики могут быть показаны при ОРВИ и гриппе детям с хронической патологией легких, иммунодефицитами, у которых есть риск обострения бактериального процесса; выбор антибиотика у них обычно предопределен заранее по характеру флоры.

Противовирусная химиотерапия абсолютно оправдана при гриппе в первые 24–48 часов от начала болезни – длительность курса – 5 дней.

Озельтамивир (Тамифлю) при гриппе А и В: внутрь у детей старше 1 года 2–4 мг/кг/сут.

Занамивир (Реленца) при гриппе А и В: в аэрозоле, начиная с 7 лет – по 2 ингаляции (всего 10 мг) 2 раза в день.

На другие вирусы, не выделяющие нейраминидазы, эти препараты не действуют. В крайне тяжелых случаях гриппа оправдано введение в/в иммуноглобулина.

При ОРВИ иногда рекомендуются интерферон и интерферонотогены: есть наблюдения, что они сокращают длительность лихорадки на 1 день, однако надежных доказательств эффективности этих средств нет.

Интерферон  $\alpha\text{-}2\text{b}$  – свечи – Виферон – 150 000 МЕ 2 раза в сутки 5 дней.

Интерферон  $\alpha\text{-}2$  – мазь Виферон – 1 г/сут.

(40 000 Ед/сут.) на 3 аппликации на слизистую носа 5 дней [44].

Арбидол внутрь: 2–6 лет – 0,05, 6–12 лет – 0,1, >12 лет – 0,2 г 4 раза в день 3–5 дней.

Тилорон (Амиксин) внутрь: 60 мг/сут. в 1, 2, 4 и 6-й дни лечения – дети старше 7 лет.

**Профилактика.** Ежегодная вакцинация против гриппа с возраста 6 месяцев. У часто болеющих ОРВИ детей применение бактериальных лизатов (вакцин) сокращает заболеваемость.

### 3. Круп и эпиглоттит

#### Стенозирующий ларингит, синдром крупа

Вирусная инфекция (чаще всего парагриппозная) протекает с нарушением дыхания инспираторного типа, обычно на фоне невысокой лихорадки. Критерии диагностики: афония, лающий кашель, инспираторный стридор; признаки тяжести – выраженное втяжение яремной ямки и межреберий, десатурация. Круп 1–2 степени лечится консервативно, круп 3-й степени требует неотложной интубации.

**Обследование:** измерение сатурации  $\text{O}_2$  – пульсоксиметрия. Тяжесть крупа иногда оценивают по шкале Westley (Табл. 2.2). Следует исключить эпиглоттит (см. ниже).

Таблица 2.2. Шкала оценки степени тяжести крупа Westley

Выраженность симптома	Баллы*
<b>Стридор</b>	
Отсутствует	0
При возбуждении	1
В покое	2
<b>Втяжение уступчивых мест грудной клетки</b>	
Отсутствует	0
Легкое	1
Умеренно выраженное	2
Резко выраженное	3
<b>Проходимость дыхательных путей</b>	
Нормальная	0
Нарушена умеренно	1
Значительно снижена	2
<b>Цианоз</b>	
Отсутствует	0
При двигательной активности	4
В покое	5
<b>Сознание</b>	
Без изменений	0
Нарушения сознания	5

\*Оценка: легкой степени соответствует сумма баллов меньше 3, средней степени – 3–6 баллов, тяжелой степени – более 6.

Таблица 2.3 Дифференциально-диагностические критерии эпиглоттита и вирусного крупа (по DeSoto H., 1998 с изменениями)

Признак	Эпиглоттит	Круп
Возраст	Любой	Чаще от 6 месяцев до 6 лет
Начало	Внезапное	Постепенное
Локализация стеноза	Над гортанью	Под гортанью
Температура тела	Высокая	Чаще субфебрильная
Интоксикация	Выраженная	Умеренная или отсутствует
Дисфагия	Тяжелая	Отсутствует или легкая
Боль в горле	Выраженная	Умеренная или отсутствует
Нарушение дыхания	Есть	Есть
Кашель	Редко	Специфический
Положение пациента	Сидит прямо с открытым ртом	Любое
Рентгенографические признаки	Тень увеличенного надгортанника	Симптом «шпиля»

**Лечение:** Антибиотики не показаны. Стеноз гортани разрешается под действием кортикостероидов:

- Будесонид (Пульмикорт) в ингаляциях 500–1000 мкг на 1 ингаляцию (возможно, вместе с сальбутамолом, Беродуалом).
- Дексаметазон 0,6 мг/кг в/м (в более тяжелых случаях).

В 85% достаточно 1 процедуры, при отсутствии эффекта назначения повторяют. По эффективности оба метода одинаковы, однако, детям до 2 лет проще ввести дексаметазон. При необходимости используют кислород увлажненный, сосудосуживающие капли в нос.

#### Эпиглоттит

**Возбудитель** – *H. influenzae b*, реже пневмококк или *S. aureus*. Его отличают от вирусного крупа отсутствие катара, кашля, афонии, характерны высокая лихорадка и интоксикация, боль в горле, тризм, поза «треножника», гиперсаливация, широко открытый рот, быстрое развитие стридора, западение надгортанника в положении на спине, лейкоцитоз  $>15 \times 10^9/\text{л}$ . Стероиды в ингаляциях и системно не приносят существенного облегчения.

**Обследование.** Осмотр ротоглотки проводится только в условиях операционной в полной готовности интубировать ребенка. Рентгенография шеи в боковой проекции, рекомендуемая рядом авторов, оправдана только при неуверенности в диагнозе, т.к. в 30–50% она патологии не выявляет. Газы крови для диагностики нежелательны, как и любые манипуляции кроме жизненно важных. Достаточно сделать анализ крови, СРБ, пульсоксиметрию.

Для дифференциальной диагностики вирусного крупа и эпиглоттита используется приведенный в табл. 2.3 набор признаков.

- ❖ У больного со стенозом гортани важно сразу исключить эпиглоттит.

- ❖ Вирусный круп хорошо поддается лечению ГКС и больших терапевтических проблем не представляет.

**Лечение:** в/в цефотаксим 150 мг/кг/сут. (или цефтриаксон 100 мг/кг/сут.) + аминогликозид, при неэффективности (стафилококк!) в/в клиндамицин 30 мг/кг/сут. или ванкомицин 40 мг/кг/сут. Ранняя интубация (профилактика внезапной асфиксии). Экстубация безопасна после нормализации температуры, прояснения сознания и стихания симптомов, обычно через 24–48 ч. Эпиглоттит часто сопровождается бактериемией, что увеличивает длительность лечения.

**Запрещается:** ингалировать, осуществлять седацию, провоцировать беспокойство!

#### 4. Острый тонзиллит

**Определения.** В отечественной литературе преимущественное воспаление небных миндалин принято называть тонзиллитом или тонзиллофарингитом, тогда как под термином «фарингит» (используемом зарубежными авторами как синоним нашему термину «тонзиллит») понимают диффузное более или менее равномерное воспаление (чаще всего вирусное) слизистой оболочки и лимфоидных элементов рото- и носоглотки.

**Этиология.** Тонзиллит вызывают практически все респираторные и энтеровирусы, вирус Эпштейна-Барр, редко – простого герпеса. Основной бактериальный возбудитель –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), реже стрептококки групп С и G, у подростков – *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* Тонзиллит с налетами – наиболее частая локализация дифтерии.

Воспаление миндалин могут обусловить и неинфекционные причины, как это имеет место при синдромах Кавасаки, Маршалла, Бехчета.



Тонзиллит у детей первых двух лет жизни вызывается чаще всего аденовирусом и вирусом Эпштейна-Барр, вероятность стрептококкового тонзиллита у них крайне мала (менее 10%), она учащается с возраста 5 лет (25%) и у подростков (50%).

**Клиника.** Клинически тонзиллиты разной этиологии имеют много общего, так что большая часть больных получает ненужное им антибактериальное лечение. Вне зависимости от этиологии характерны температура до 39–40°, озноб, боли в горле, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, отечность миндалин, язычка и глотки. Фолликулярный или лакунарный выпот, рыхлые налеты встречаются одинаково часто при вирусных и БГСА тонзиллитах, что опровергает распространенное мнение о том, что налеты на миндалинах всегда требуют назначения антибиотика. Часта болезненность регионарных лимфоузлов. Для вирусных тонзиллитов характерны кашель, катаральный синдром, обилие слизи в носоглотке, конъюнктивит, что встречается при БГСА-тонзиллите редко – при смешанной инфекции. При мононуклеозе в крови часто выявляются широкоплазменные лимфоциты. Энтеровирусы (Коксаки, ЕСНО) не вызывают налетов, для них характерны высыпания мелких пузырьков (микровезикул) на дужках, мягком небе, язычке – герпангина.

**Осложнения** характерны только для БГСА-тонзиллита. Это шейный лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, а также негнойные осложнения: острая ревматическая лихорадка (через 2–5 недель после не леченного тонзиллита), реже постстрептококковый гломерулонефрит.

**Диагноз:** экспресс-тест (например, Стрептотест) и/или посев из зева на БГСА решает вопрос о бактериальной этиологии. На поздней стадии информативен анализ на АСЛО. В отсутствие бактериологического исследования вопрос о назначении антибиотика решается по клиническим данным (см. алгоритм).

Маркеры бактериального воспаления мало помогают в дифференциальной диагностике тонзиллитов, поскольку их высокие значения часты как при БГСА-инфекции, так и при вирусных формах. Так, при адено- и ЭБ-вирусном тонзиллитах у  $1/3$  детей лейкоцитоз превышает  $15 \times 10^9/\text{л}$ , а уровень СРБ – 60 мг/л, около половины больных имеют ПКТ выше 2 нг/мл.

Диагноз мононуклеоза подтверждает ПЦР и/или серология на ЭБВ.

При гладком течении повторный анализ крови не нужен.

**Лечение БГСА-тонзиллита** проводится оральными  $\beta$ -лактамами препаратами курсом не менее 10 дней:

- Цефалексин 50 мг/кг/сут., или
- Амоксициллин 50 мг/кг/сут. (убедиться, что нет инфекции Эпштейна-Барр)

Более короткие курсы – 5–7 дней проводятся следующими препаратами:

- Азитромицин 10 мг/кг/сут. – 5 дней, или
- Джозамицин 40 мг/кг/сут. – 7 дней, или
- Цефуроксим-аксетил 250 мг/сут. – 5 дней.

Однократное в/м введение бензатина бензилпенициллина (600 тыс. Ед при весе до 25 кг и 1200 тыс. Ед – более 25 кг) проводится при сомнении в комплаентности.

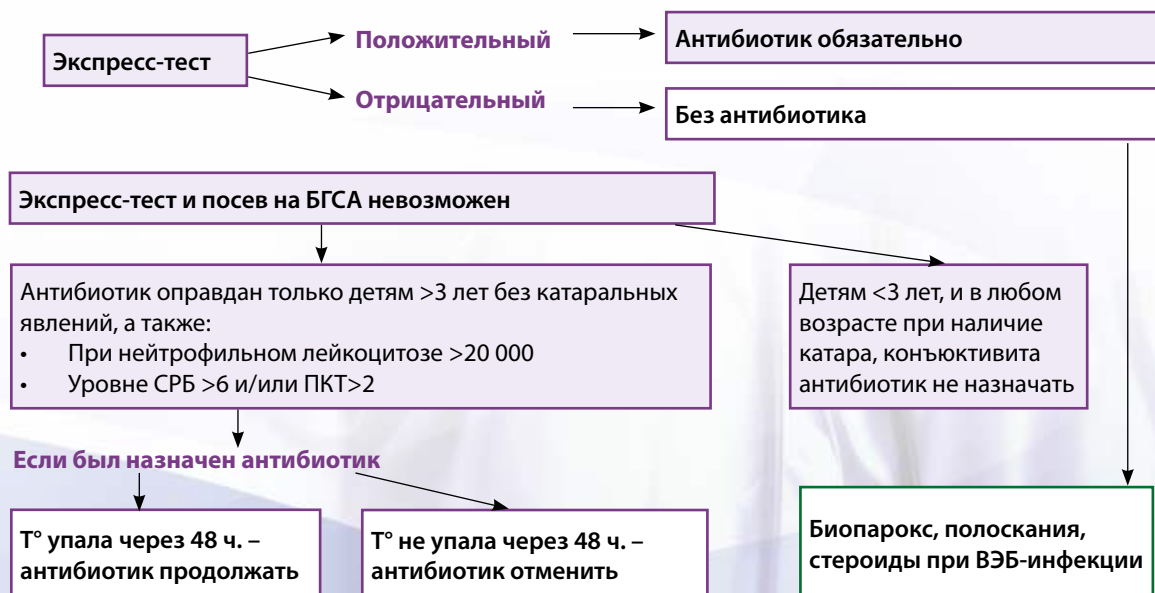
Желателен (а при коротких курсах – обязателен) повторный посев через 4 нед.

**Лечение вирусных тонзиллитов:** симптоматическое, полоскания горла, с 2,5 лет – Биопарокс как смягчающее. Длительность лихорадки при аденовирусном тонзиллите – 5–7 дней, при мононуклеозе иногда больше; в этих случаях помогает нормализовать состояние короткий курс преднизолона.

## 5. Отит средний острый

**Острый средний отит** – самое частое, в т.ч. бактериальное осложнение ОРВИ, его переносят 65% грудных детей и 85% – к возрасту 3 лет, причем более

### Алгоритм лечения острого тонзиллита



половины детей болеют отитом повторно. Диагностика отита требует отоскопии, которой должен владеть каждый педиатр. У части детей выявляются такие симптомы отита, как беспокойство, боль в ухе или отказ от сосания. Болезненное давление на козелок если и говорит об отите, то лишь у детей до 6-месячного возраста. Средний отит может быть катаральным и гнойным.

**Обследование:** отоскопия, анализ крови, как и другие маркеры, часто малоинформативны (см. выше).

**Катаральный отит** (респираторные вирусы) возникает у многих детей с ОРВИ, его критерием является гиперемия барабанной перепонки без выбухания и гноя в полости среднего уха.

**Лечение:** у детей >2 лет возможна отсрочка с назначением антибиотика на 2 дня – его назначают при сохранении температуры и др. симптомов в эти сроки. Дети <2 лет подлежат, как правило, лечению.

**Гнойный отит** (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, БГСА) представляет угрозу перфорации, внутримозговых осложнений. Его критериями являются выбухание и гной в среднем ухе, лихорадка, общие нарушения.

**Осложнения.** Основная опасность – мастоидит, признаками которого являются сохранение лихорадки, смещение ушной раковины, отек, болезненность при пальпации и эритема кожи в заушной области. Обычно имеются отделяемое из наружного слухового прохода или неподвижность, выпячивание и помутнение барабанной перепонки. Возбудитель – чаще всего пневмококк, реже БГСА.

**Лечение:**

- Амоксициллин внутрь 80–100 мг/кг/сут. в 2 приема;
- При его неэффективности (а у леченых за 1–3 мес. до болезни и у детей из ДДУ сразу):
- амоксициллин/клавуланат внутрь (соотношение 7:1 или 14:1) 80–100 мг/кг/сут. в 2 приема.
- Курс 7 дней у детей >2 лет, 7–10 дней – 0–2 лет.

При аллергии к лактамам вводят:

- Азитромицин (10 мг/кг в 1-й и 5 мг/кг/сут. в последующие 4 дня или 30 мг/кг однократно).

При отсутствии эффекта вводят:

- цефуроксим или цефотаксим в/м, в/в 100 мг/кг/сут., или
- цефтриаксон в/м, в/в 80 мг/кг/сут.

По показаниям парацетез. При подозрении на мастоидит – консультация ЛОР.

Для уменьшения обилия патогенов в носоглотке – фузафунгин (Биопарокс) по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 2 раза в день. Эффект ушных капель с антибиотиками при отите без перфорации отсутствует. При болях – Отипакс.

**Перфоративный отит**

**Критерии:** наличие гноетечения, перфорации после острого эпизода.

**Лечение:** Антибиотики как при гнойном отите до закрытия перфорации, при обилии гноя – местно – турунды с раствором магнезии 25%, капли с рифампицином (Отофа) или 0,3% с норфлоксацином (Нормакс).

**Профилактика.** У детей с рецидивирующим от-

итом оправдана вакцинация против пневмококковой инфекции вакциной Пневмо 23 (после 2 лет) в комбинации с вакциной Превенар (интервал между вакцинами 2 месяца).

**Острый гнойный отит** подлежит антибактериальному лечению препаратами 1-го выбора.

При остром среднем отите у ребенка старше 2 лет возможна отсрочка назначения антибиотика на 2 дня.

## 6. Острый синусит

**Острый ринит** с затемнением пазух – риносинусит – наблюдается у 70% детей с ОРВИ и разрешается за 2–3 недели вне зависимости от проводимого лечения, поскольку в 93–98% он вызывается вирусами.

**Бактериальный негнойный синусит.**

Бактериальный синусит вызывается *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже золотистым стафилококком.

**Критерии диагностики:**

- ❖ сохранение заложенности носа, лихорадки более 10 дней от начала ОРВИ, у старших детей боли в области пазух носа
- ❖ вторая волна температуры через 5–7 дней от начала ОРВИ + ухудшение симптомов (заложенность носа, гнойное отделяемое) и/или болезненностью в точках выхода тройничного нерва.

**Обследование:** Риноскопия выявляет гной в общих и средних носовых ходах. Анализ крови может оставаться неизменным, уровни СРБ, ПКТ также могут быть сомнительными. В сомнительных случаях – рентгенография (КТ) придаточных пазух.

Рентгеновское исследование придаточных пазух носа оправдано только на 10–14 сутки ОРВИ при сохранении заложенности носа, болей и других подозрительных на синусит признаков.

**Лечение:**

- амоксициллин внутрь 50–100 мг/кг/сут.

В группах риска – амоксициллин/клавуланат внутрь 100 мг/кг/сут. в 2 введения, или

- цефуроксим-аксетил 40 мг/кг/сут. в 2 введения

Курс лечения – 7–10 дней.

При выраженных общих нарушениях:

- амоксициллин/клавуланат в/в 100 мг/кг/сут. в 2 введения,
- цефуроксим или цефотаксим в/в 100 мг/кг/сут. в 2 введения (или в/м, в/в цефтриаксон 80 мг/кг/сут. однократно) с переходом на оральный препарат по достижении эффекта.

Местное лечение:

- туалет носа, деконгестанты
- аспирация слизи.

По показаниям (гнойный насморк) Биопарокс, при отсутствии дренажа капли/спреи со стероидами (Полидекса или Назонекс).

В случае отсутствия эффекта в течение 1–2 дней, интоксикации или формировании синусогенных осложнений – пункция.

**Острый гнойный синусит** начинается как острейшее лихорадочное (>39°) заболевание с токсикозом, с 1–2-го дня становится заметным отек щеки и/или око-



логлазной клетчатки. Основные возбудители пневмококк, гемофильная палочка, стафилококк.

**Обследование:** рентгенография придаточных пазух (КТ).

#### Лечение:

- цефотаксим в/в, в/м 150 мг/кг/сут. в 2 приема (или цефтриаксон в/м, в/в 80 мг/кг/сут. 1 раз) или
- амоксициллин/клавуланат в/в 100 мг/кг/сут. +/- амикацин 15 мг/кг/сут. Обязательна консультация ЛОР для определения показаний к пункции или оперативному вмешательству.

## 7. Бронхит

**Простой бронхит** (возбудители – респираторные вирусы, реже микоплазма, хламидии) наблюдается весьма часто у детей преимущественно дошкольного и школьного возраста – в отличие от обструктивных форм, более частых в раннем и грудном возрастах.

**Критерии:** Острое заболевание с субфебрильной или фебрильной температурой, с катаральными симптомами (кашлем, насморком), рассеянными сухими и влажными хрипами обычно при отсутствии токсикоза и числе лейкоцитов в крови  $<15 \times 10^9/\text{л}$ . Кашель и симптомы бронхита могут появляться со 2–3 дня болезни. Большинство бронхитов имеют вирусную этиологию, симптомы микоплазмоза – см. ниже.

**Обследование:** рентгенография проводится детям, до этого не обследованных рентгенологически, а также при подозрении на:

- ❖ пневмонию (соответствующий раздел),
- ❖ инородное тело (анамнез, ослабление дыхания с одной стороны),
- ❖ сдавливающий процесс в средостении (упорный металлический кашель).

Подозрение на пневмонию: в отличие от бронхита для пневмонии (в основном, типичной, вызванной пневмококком или гемофилюсом) характерно изменение дыхания (ослабленное, бронхиальное) и перкуторного звука, мелкопузырчатые хрипы над отдельным участком легкого. Поскольку локальные симптомы пневмонии выявляются лишь у 50–70% больных, для диагностики используется набор общих симптомов:

- ❖ лихорадка свыше 3 дней,
- ❖ наличие одышки ( $>60$  в 1 мин. у детей 0–2 мес.,  $>50$  у детей 3–12 мес. и  $>40$  у детей старше 1 года),
- ❖ асимметрия хрипов/физикальных изменений в легких.

Диагностическое значение (типичная пневмония) имеет лейкоцитоз выше  $15 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровней СРБ  $>30$  мг/л и ПКТ  $>2$  нг/мл (подробнее см. следующую главу).

**Лечение вирусного бронхита:** антибиотика не требует, отхаркивающие.

#### Бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*

**Критерии:** 5–10% бронхитов у детей  $>5$  лет, чаще осенью, связаны с инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*. Характерны стойкая фебрильная температура, обилие и асимметрия влажных и сухих хрипов, гиперемия

конъюнктив, часто умеренная обструкция. Изменения крови те же, что и при вирусной инфекции. Рентгенография показана при выраженной асимметрии хрипов, лабораторные тесты на микоплазму не обязательны, поскольку специфические IgM появляются поздно, ПЦР может выявить носительство, а нарастание IgG-антител – ретроспективный диагноз.

#### Лечение курс 7–10 дней:

- джозамицин внутрь 50 мг/кг/сут. в 2 приема
- азитромицин 5–10 мг/кг/сут. 5 дней.

При обструкции – аэрозоли  $\beta_2$ -агонистов.

## 8. Обструктивные формы бронхита

Наиболее часто встречающееся у детей поражение нижних дыхательных путей. Бронхиолит диагностируют у детей до 2 лет при первом эпизоде вирусной инфекции (РС-вирус, вирус парагриппа 3 типа, и др. респираторные вирусы), повторные эпизоды диагностируются как рецидивирующий обструктивный бронхит. Приступы астмы у детей раннего возраста также чаще всего развиваются на фоне ОРВИ.

Поскольку бактериальная инфекция во всех этих случаях – редкость, назначение антибиотиков оправдано лишь при наличии дополнительных симптомов (см. ниже). Основа лечения – ингаляции  $\beta$ -агонистов (у маленьких детей лучше в комбинации с ипратропия бромидом), применение системных ГКС в рефрактерных случаях дает возможность быстрее справиться с обструкцией.

#### Бронхиолит

Заболевание протекает с субфебрильной или, реже – с фебрильной температурой, обычны кашель, одышка экспираторного типа, тахипноэ 50–70 в 1 мин., мелкопузырчатые, нередко также сухие свистящие хрипы, часто на фоне гипоксемии. Бронхообструктивный синдром при бронхиолите достигает максимума в течение 1–3 дней, затем постепенно уменьшается, как и обилие хрипов, они полностью исчезают на 7–14 дней. Несмотря на тяжесть, пневмония и другие бактериальные осложнения наблюдаются менее чем в 1% случаев.

#### Облитерирующий бронхиолит

Прогрессирующее нарастание дыхательной недостаточности (обычно на фоне стойкой фебрильной температуры) указывает на возможность развития – редкой, отличающейся крайней тяжестью и частой хронизацией инфекции (обычно аденовирусной 3, 7 и 21 типа).

#### Обструктивный бронхит

Характерно возникновение на фоне ОРВИ свистящих сухих хрипов на фоне удлиненного выдоха при незначительном нарушении общего состояния.

**Оценка тяжести.** Подозрение на пневмонию или пневмонию возникает при  $T^o >38^o$  более 3 дней, нарастании токсикоза, появления укорочения перкуторного звука и выраженной асимметрии хрипов. Признаками тяжести бронхиолита являются снижение  $\text{SaO}_2$  ниже 90%, что требует оксигенотерапии. Показанием к ИВЛ являются:

- ❖ ослабление дыхательного шума на вдохе;
- ❖ гипоксемия, сохранение цианоза при дыхании 40%  $\text{O}_2$ ;
- ❖ снижение болевой реакции;

- ❖ падение  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст.;
- ❖ увеличение  $\text{PaCO}_2 > 55$  мм рт. ст.

Тяжелое течение РС-вирусной инфекции наблюдается у детей с бронхолегочной дисплазией, врожденными пороками сердца, нейромышечными заболеваниями.

**Обследование:** сатурация  $\text{O}_2$ . Рентгенография грудной клетки показана при лейкоцитозе  $> 15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$  (а у детей до 3 мес.  $> 25 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженном повышении уровня СРБ и ПКТ.

При повторных эпизодах обструктивного бронхита и подозрении на бронхиальную астму – IgE (+/- IgE-АТ к респираторным аллергенам). При подозрении на хроническую патологию легких: КТ грудной клетки (в т.ч. с контрастом), потовый тест, браш-биопсия нижней носовой раковины, ЭКГ, ЭХО-КГ (давление в легочной артерии!), флуометрия и тест с бронхолитиком, исключить желудочно-пищеводный рефлюкс (суточная рН-метрия пищевода, рентгенография с барием).

**Лечение:** антибиотики не показаны, кислород увлажненный, массаж дренажный со 2–3 дня, гидратация, ингаляции 3 раза в день:

**Первый эпизод** – туалет дыхательных путей, гидратация, кислород.

Через небулайзер:

- сальбутамол (на прием 0,15 мл/кг, макс. 2,5 мл < 6 лет, 5 мл старше) или
- Беродуал (на прием 2 капли/кг, макс. 10 капель – 0,5 мл детям до 6 лет и 1,0 мл – старше) +/- амброксол.

Оценку эффекта ингаляций проводят через 30–60 мин. (уменьшение частоты дыхания на 10–15 в 1 мин., снижение интенсивности свистящих хрипов), при отсутствии эффекта – повторная ингаляция.

При сохранении респираторного дистресса несмотря на ингаляции:

- дексаметазон 0,3 мг/кг или
- преднизолон в/м, в/в 1–1,5 мг/кг.

**Повторный эпизод** – ингаляции  $\beta$ -агонистов (см. выше).

Детям с рецидивами обструкции на фоне ОРВИ и факторами риска бронхиальной астмы (с диагностированной астмой у одного из родителей, атопическим дерматитом + сенсибилизации к аэроаллергенам – клещу домашней пыли, пыльце, плесени – по данным кожной пробы или анализа IgE-антител в крови), наряду с  $\beta$ -агонистами, оправдано введение в ингаляциях в течение 7–10 дней после очередного ОРВИ будесонида (Пульмикорта) 0,25–0,5 мг – на прием 2 раза в день.

**Профилактика:** у детей групп риска в течение РС-вирусного сезона проводится регулярная профилактика с помощью инъекции моноклональных антител к РС-вирусу – паливизумаба (Синагис) 15 мг/кг 1 раз в месяц.

- ❖ Бронхолитики облегчают состояние детей, но не укорачивают болезнь
- ❖ Ингаляционные ГКС при первом эпизоде неэффективны
- ❖ Системные ГКС при неэффективности  $\beta$ -агонистов предотвращают тяжелое течение

**Бронхит аспирационный** часто наблюдается у грудных детей вследствие дисфагии, обуславливает длительное сохранение хрипов, часто обструкцию; явления нередко усиливаются во время ОРВИ, когда и становятся заметны родителям. В аспирате из бронхов обычна смешанная кишечная флора.

**Критерии:** меняющаяся картина бронхита, «необъяснимый» кашель, обычен во время кормления, особенно в горизонтальном положении, длительно сохраняющийся после ОРЗ, одышка, иногда приступы апноэ.

**Обследование:** наблюдение кормления, выявление рефлюкса. Рентгенография часто выявляет пневмонию (свежую или остаточные явления) в верхних долях (особенно часто справа).

**Лечение:** антибиотики (лучше по чувствительности флоры) показаны при наличии лихорадки и системных симптомов пневмонии. Комплекс лечебных «антирефлюксных» мер включает:

- подбор позиции кормления, размера отверстия соски, кормление с ложки;
- введение густой пищи, уменьшение объема пищи на один глоток;
- сон с поднятым на  $30^\circ$  головным концом кровати, дренаж 4–6 раз в день;
- антациды, домперидон (Мотилиум) 1,5 мг/кг/сут. до еды.

**Обострение бронхиальной астмы** на фоне ОРВИ создает трудности в дифференциальной диагностике с «вирусной» обструкцией. Критерии тяжести приведены в табл. 2.4. Отличие от рецидивирующего обструктивного бронхита:

- ❖ приступообразный характер обструкции;
- ❖ ночной кашель в периоде ремиссии;
- ❖ реакция на неинфекционные аллергены;
- ❖ эозинофилия в крови.

**Обследование:** общий анализ крови, КЩС, электролиты, сатурация  $\text{O}_2$ , ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки (при наличии дополнительных физикальных изменений в легких), флуометрия по окончании обострения. В начале приступа отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и повышается СРБ. Прокальцитонин тест не повышается.

**Препараты и дозы:**

1. Кислород от 15–20 мин. в час до постоянной подачи (2–4 атм.).
2.  $\beta_2$ -агонисты через небулайзер: на 1 ингаляцию сальбутамол по 2,5 мг – 1 небула, дети < 1 г. – по  $\frac{1}{2}$  небулы до 3 раз в день. Повторить через 30 минут при слабом эффекте. При «влажной» астме у детей 0–3 лет – предпочтителен Беродуал: на 1 ингаляцию  $\leq 1$  года – фенотерола 50 мкг (2 капли/кг), 1–6 лет – 10 кап. до 3 раз в день; 6–12 лет – 10–20 кап. до 4 раз в день.
3. Преднизолон 1–2 раза в сутки 1–2 мг/кг (детям  $\leq 1$  года), 20 мг/сут. (1–5 лет), 20–40 мг/сут. ( $\geq 5$  лет) на 3–5 дней.
4. Ингаляционные ГКС: Пульмикорт-суспензия через небулайзер по 0,25–0,5 мг (до 1 мг) дважды в день с физраствором 1:1 или 1:2.



Табл. 2.4. Критерии тяжести приступа астмы у детей

Признаки	Легкий	Среднетяжелый	Тяжелый	Status asthmaticus
Физ. активность	Сохранена	Ограничена	Ортопноэ	Отсутствует
Речь	Сохранена	Отд. фразы	Затруднена	Отсутствует
Сознание	Возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, испуг	Спутанность, кома
Частота дыхания	Учащена	Экспир. одышка	>40 в 1 мин.	Тахи-, брадипноэ
Участие вспомога- тельных мышц	Нерезкое	Выражено	Выражено резко	Парадоксальное дыхание
Свист. дыхание	Конец выдоха	Выражено	Резкое	Немое легкое
ЧСС	Повышена		>120 в 1 мин.	Тахи-, брадикардия
ОФВ1, ПСВ*	>80%	50–80%	33–50%	<33%
PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Норма	>60	<60	
PaCO <sub>2</sub> , мм. рт. ст.	<45	<45	>45	

\* в % от должной или лучших значений больного; определяют повторно в процессе терапии

Легкое – среднетяжелое обострение БА:

Лечение:  $\beta_2$ -агонисты – ДАИ со спейсером или через небулайзер до 3 доз в течение 1-го часа.

Кислород до достижения насыщения 90% и более ГКС перорально:

1. детям, уже получавшим ГКС при приступах ранее
2. при отсутствии быстрого ответа на  $\beta_2$ -агонисты

#### Ответ на лечение:

**Хороший:** ОФВ1 или ПСВ  $\geq 70\%$ , в т.ч. через 60 мин. после последней ингаляции, физикально – норма, SaO<sub>2</sub> >95% (>90% у подростков). Выписка домой: продолжить бета2-агонисты, системные ГКС (если вводили) до 3–5 дней

**Неполный:** ОФВ1 или ПСВ  $\geq 50\%$ , но <70%, легкие или умеренно выраженные симптомы, SaO<sub>2</sub> без улучшения: продолжить лечение, мониторинг SaO<sub>2</sub>, ЧСС, ЧД.

#### Тяжелое обострение БА:

**Лечение:**  $\beta_2$ -агонист + ипратропия бромид через небулайзер каждые 20 мин. или непрерывно в течение часа (у старших детей).

Кислород до достижения SaO<sub>2</sub> 90% и более

ГКС перорально (см. выше)

У детей, уже получивших повторно  $\beta_2$ -агонисты без эффекта – Пульмикорт, кислород, терапия как при астматическом статусе.

**Астматический статус** (приступ в течение 6–8 часов, не купирующийся  $\beta_2$ -агонистами).

#### Инфузионная терапия:

- ❖ Глюкозо-солевые растворы, общий объем 50–70 мл/кг/сут., 8–12 мл/кг/час.
- ❖ Эуфиллин в/в болюс (за 30 минут) 5–7 мг/кг (если больной получал теофиллин – 4–5 мг/кг), затем длительно 0,7–0,9 мг/кг/час (макс. 15 мг/кг/сут.).
- ❖ ГКС: в/в эквивалент 1–2 мг/кг преднизолона каждые 4–6 часов.

Ингаляционная терапия:

- ❖ ингаляции  $\beta_2$ -агонистов возобновляют на фоне инфузии индивидуально, в т.ч. с учетом ЧСС;
- ❖ Пульмикорт 2 раза в день.

#### Лечение внебольничной пневмонии у детей

##### Определение и этиология

В российской педиатрии пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфилтративным изменениям на рентгенограмме». Основная масса пневмоний (77–83%), отвечающих этому определению, имеет бактериальную этиологию, хотя в части случаев они развивается на фоне ОРВИ, играющих роль способствующего фактора. Такой подход позволяет исключить вирусные поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), не нуждающихся в антибактериальном лечении.

В ряде стран используют определение, согласно которому, наряду с «рентгеноположительными», пневмонии диагностируют только по наличию мелкопузырчатых хрипов; при этом подчеркивается их вирусная этиология.

Основным бактериальным возбудителем пневмоний («типичных») остается пневмококк, вызывающий в возрасте до 5 лет 70–85% случаев. У детей в возрасте до 5–6 лет возможны пневмонии, вызванные гемофильной палочкой типа b (при отсутствии соответствующей массовой вакцинации) и, возможно, ее бескапсульной формой. У детей старше 5 лет и подростков возрастает роль «атипичных» возбудителей – *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, так что на долю пневмококка приходится около половины всех пневмоний. Редкие случаи легионеллезных пневмоний у детей связаны обычно с пребыванием в аэропортах с искусственной вентиляцией.

У детей первых 6 месяцев жизни типичные (очаговые, сливные) пневмонии возникают на фоне привычной аспирации пищи (дети с гастроэзофагеальным

рефлюксом и/или дисфагией), как первая манифестация муковисцидоза, иммунных дефектов: их может вызвать грамотрицательная кишечная флора, стафилококки. «Атипичные» пневмонии в этом возрасте вызываются обычно *C. trachomatis* – результат перинатального инфицирования от зараженной матери.

#### Чувствительность возбудителей к антибиотикам.

В России пневмококки, в основном, чувствительны к  $\beta$ -лактамам (89% к пенициллину и >99% к амоксициллину и цефтриаксону), гемофильная палочка – к амоксициллину на 90–95%, к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином 2–3 поколения – на 100%). Из числа макролидов в отношении *H. influenzae in vitro* активен азитромицин, возможно также кларитромицин. Однако, в ДДУ (особенно, в детских домах) и у детей, получавших антибиотики за последние 3 месяца, процент устойчивых штаммов этих возбудителей намного выше, что требует учета при назначении лечения.

Чувствительность пневмококков к макролидам – 92% (азитромицин) – 96% (джозамицин), однако в ряде городов до 30% штаммов пневмококков нечувствительны к азитромицину, эритромицину и другим 14-членным макролидам. Устойчивость к хлорамфениколу сохраняют 92% штаммов пневмококков, к клиндамицину – 95,5%, имипенему и ванкомицину – 100%. Низкая чувствительность пневмококков и гемофильной палочки к ко-тримоксазолу и тетрациклину делает эти препараты больше неприменимыми. Пневмококки полностью резистентны к гентамицину и другим аминогликозидам, их использование для монотерапии недопустимо.

Микоплазмы и хламидии высоко чувствительны к макролидам и тетрациклинам, а также фторхинолонам.

#### Этиологический диагноз

Этиологическая экспресс-диагностика пневмоний пока недоступна, поскольку практически все возбудители (вирусы, типичные и атипичные бактерии) и их антигены могут присутствовать в дыхательных путях у здоровых носителей. Посевы крови дают положительный результат менее чем в 5%, более часто (до 40%) положительны посевы плеврального экссудата.

Серологический ответ – антитела класса IgM к микоплазме, хламидиям появляются на 2–3-й неделе болезни и сохраняются длительно, так что их ценность для ранней диагностики невелика; диагноз делает положительным нарастание титров антител в парных сыворотках, но это не экспресс-метод.

#### Классификация

Внебольничные (домашние) пневмонии по рентгеновской картине принято делить на *очаговые*, *очагово-сливные*, *долевые (крупозные)*, *сегментарные*, *интерстициальные* пневмонии; по клиническим данным во многих случаях возможно их деление на «типичные» (вызванные кокковой флорой или гемофилюсом) и «атипичные», вызванные микоплазмой, хламидиями, что позволяет целенаправленно назначать стартовую терапию.

По тяжести выделяют *очень тяжелые* пневмонии (при наличии угрожающих жизни симптомов), *тяжелые*

(в основном, *осложненные*) и *нетяжелые (неосложненные)* пневмонии. Основными *осложнениями* являются *легочная деструкция* (абсцесс, буллы), плеврит (синпневмонический и метапневмонический), *пневмоторакс*, *пиопневмоторакс*, реже *инфекционно-токсический шок*.

При адекватном лечении большинство *неосложненных* пневмоний разрешается за 2–4 нед., *осложненных* – за 1–2 мес. *Затяжное течение* диагностируется в случаях отсутствия обратной динамики процесса (обычно сегментарного) в сроки от 1,5 до 6 мес.

#### Симптоматика

Пневмония – острое заболевание, обычно с кашлем и лихорадкой, которая без лечения держится, в отличие от вирусной инфекции, более 3 дней; ринит и другие признаки ОРВИ часто отсутствуют. Без температуры (но с выраженной одышкой) протекают атипичные пневмонии у детей 1–6 месяцев жизни, вызванные *C. trachomatis*. Поскольку пневмония часто (до половины случаев и более) «немая» – без классических физикальных симптомов – за основу диагностики следует принимать общие симптомы.

**Очень тяжелая пневмония** характеризуется наличием центрального цианоза, других признаков тяжелой дыхательной недостаточности, нарушением сознания, отказом ребенка от питья.

**Тяжелая пневмония** характеризуется – в отсутствие угрожаемых жизни симптомов – наличием втяжений уступчивых мест грудной клетки (обычно в нижней части) при дыхании, у грудных детей – кряхтящим дыханием, раздуванием крыльев носа.

**Неосложненная пневмония** диагностируется, если отсутствуют указанные выше признаки – при наличии одышки в отсутствие обструктивного синдрома ( $\geq 60$  в 1 мин. у детей до 2 мес.;  $\geq 50$  в 1 мин. – от 2 мес. до 1 года;  $\geq 40$  в 1 мин. – от 1 г. до 5 лет) и/или классических физикальных симптомов – укорочения перкуторного звука, ослабленного или бронхиального дыхания, крепитации или мелкопузырчатых хрипов над участком легких. Отсутствие одышки не исключает пневмонии.

Приводимый ниже диагностический алгоритм имеет чувствительность и специфичность выше 95%. Наличие бронхиальной обструкции (свистящего дыхания – wheezing), с высокой вероятностью исключает типичную внебольничную пневмонию и встречается изредка при атипичных формах и внутрибольничном заражении.

Для *типичных* пневмоний во всех возрастах характерны скудные физикальные признаки, отсутствие хрипов, так что именно стойкая высокая температура и токсикоз – прежде всего, отказ от еды, – показание для рентгеновского исследования и/или назначения антибиотика, если оно недоступно.

При наиболее изученной *атипичной* микоплазменной пневмонии стойкая высокая лихорадка без токсикоза сопровождается обилием разнокалиберных, в т.ч. мелкопузырчатых хрипов, часто асимметричных, а также «сухим» конъюнктивитом. На снимках обычны слабоинтенсивные затемнения без четкого контура, но возможны и плотные тени.



## Алгоритм клинической диагностики пневмоний



Этот алгоритм выявляет и *атипичную* пневмонию у ребенка первых месяцев жизни, вызванную *S. trachomatis*, «улавливая» в отсутствие лихорадки, одышку.

### Лабораторная диагностика

Анализ крови не является диагностическим для пневмонии, однако помогает дифференцировать типичные пневмонии (лейкоцитоз выше  $15 \times 10^9$  у 60% больных) от атипичных (96% ниже  $15 \times 10^9$ ). В этом отношении помогает и определение СРБ (100% выше 30 мг/л при типичных по сравнению с 23% при атипичных) и особенно прокальцитонин – ПКТ (96% выше 2 нг/мл при типичных и 05 – при атипичных).

Анализ крови, СРБ и ПКТ в динамике при осложненных пневмониях в отсутствие полного эффекта лечения позволяют оценить динамику воспаления – микробного (рассасывание, абсцедирование) и иммунопатогенического (по динамике СОЭ – см. ниже).

### Рентгеновское исследование

При ясной клинической картине возможно лечение без рентгеновского исследования, хотя оно позволяет уточнить форму пневмонии и исключить осложнения. *Гомогенные* тени с четкими границами (*консолидации*) характерны для *типичных* бактериальных пневмоний, неинтенсивные *негомогенные*, без четких границ – для вызванных микоплазмой; при нетяжелых, необширных («амбулаторных») пневмониях, однако, эти различия могут отсутствовать. *Диссеминированные* изменения у грудных детей говорят в пользу хламидиоза (мелкоочаговые тени). *Очагово-сливные, лobarные, с выбухающей границей* тени характерны для пневмоний, осложняющихся деструкцией, *уменьшенные в объеме гомогенные сегментарные тени с вогнутой границей* свидетельствуют о наличии ателектатического компонента с тенденцией к затяжному течению. Небольшие негомогенные прикорневые затемнения часто наблюдаются при ОРВИ и многими рассматриваются как вирусные пневмонии.

При гладком течении повторная рентгенограмма не нужна, при осложненных формах УЗИ в динамике позволяет избежать повторную рентгенографию.

### Осложнения пневмонии

Очагово-сливные пневмонии, обычно пневмококковые, характеризуются наличием богатых клетками инфильтратов с первых дней болезни, так что позднее назначение антибиотиков не влияет на их эволюцию. Их

нагноение с опорожнением через бронхи сопровождается усилением кашля, оставляя после себя буллы в легочной ткани. Реже они прорываются в полость плевры с развитием пиопневмоторакса. Нагноения сопровождаются стойкой лихорадкой и нейтрофильным лейкоцитозом до момента опорожнения гнойника.

Эти формы протекают обычно с *синпневмоническим* плевритом с начала болезни, выпот гнойный (рН 7,0–7,3), с полинуклеарным цитозом  $>5000$  в 1 мкл, или фибринозно-гнойным (рН  $>7,3$ , цитоз 3000–5000 в 1 мкл).

*Метапневмонический плеврит* (при пневмококковой, реже – при гемофильной инфекции) с серозно-фибринозным выпотом (цитоз  $<1000$  в 1 мкл) появляется чаще при позднем начале антибактериальной терапии после падения температуры на 1–2 день вследствие образования иммунных комплексов при распаде микробных клеток. У больных с синпневмоническим плевритом при этом нарастает объем экссудата при утрате им гнойного характера. Характерна метапневмоническая «безмикробная лихорадка» (39,5–40°) длительностью 5–10 дней (несмотря на антибиотики) и выраженное повышение СОЭ. Метапневмоническая лихорадка может не сопровождаться плевритом.

### Антибактериальное лечение

Антибактериальную терапию начинают незамедлительно при установленном диагнозе пневмонии, а также при подозрении на пневмонию у тяжелого больного.

Выбор препаратов основывают на вероятности возбудителя в соответствующем возрасте при данной клинико-рентгенологической картине, а также, при возможности, с учетом лейкоцитоза и уровней СРБ и ПКТ. При неосложненных пневмониях используют оральные средства. Если терапия была начата парентерально, по достижении эффекта следует перейти на оральный препарат (ступенчатый метод).

Показаниями к замене препарата является отсутствие клинического эффекта (см. бокс), а также развитие нежелательных побочных эффектов.

### Критерии эффективности лечения:

Полный эффект: падение температуры  $<38^\circ$  через 24–48 часов при неосложненной и через 72 часа при осложненной пневмонии на фоне улучшения состояния и аппетита, уменьшения одышки.

Частичный эффект: сохранение температуры  $>38^\circ$  после указанных выше сроков при снижении степени

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

токсикоза, одышки, улучшении аппетита в отсутствие отрицательной рентгенологической динамики. Наблюдается обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите. Смены антибиотика не требует.

**Отсутствие клинического эффекта:** сохранение температуры  $>38^{\circ}$  при ухудшении состояния и/или нарастании рентгенологических изменений. При хламидиозе и пневмоцистозе – нарастание одышки и гипоксемии. Требуется смены антибиотика.

**Очень тяжелая пневмония** требует парентерального введения антибиотиков на фоне интенсивной терапии (кислород, ИВЛ, лечение ДВС-синдрома). ВОЗ рекомендует парентеральное введение ампициллина 50 мг/кг 3 раза в день + гентамицин 7,5 мг/кг 1 раз в день. В условиях России оптимально в/в введение:

- амоксициллина/клавуланата 40–50 мг/кг 2 раза в день, или
- цефотаксима 50 мг/кг 3 раза в день (или в/в, в/м цефтриаксон 80 мг/кг 1 раз в день) +/- день + гентамицин 7,5 мг/кг (или амикацина 15 мг/кг) 1 раз в день, или
- цефазолина 50 мг/кг 3 раза в день + гентамицин 7,5 мг/кг (или амикацина 15 мг/кг) 1 раз в день.

У детей, получавших ранее антибиотики – в/в меропенем 20 мг/кг 2 раза в день или, при подозрении на стафилококк – в/в ванкомицин 20 мг/кг 2 раза в день.

**Тяжелая пневмония.** Госпитализация обязательна. ВОЗ рекомендовал ранее парентеральное введение пенициллина 50 мг/кг 4 раза в день, в настоящее время – внутрь амоксициллин 40 мг/кг 2 раза в день 5 дней. В условиях России оптимально в/в введение с переходом по достижении эффекта на оральный амоксициллин или амоксициллин/клавуланат до общей длительности 5–7 дней:

**Дети до 5 лет** (опасность гемофилюса типа b):

- в/в или внутрь амоксициллин/клавуланат 25 мг/кг 2 раза в день, или
- в/в (в/м  $> 2,5$  лет) цефотаксим 50 мг/кг 3 раза в день (или в/в, в/м цефтриаксон 80 мг/кг 1 раз в день), или
- в/в, в/м цефазолин (50 мг/кг/сут 3 раза в день) + аминогликозид (например, гентамицин 6 мг/кг/сут.).

**Дети старше 5 лет:**

- в/в, в/м ампициллин 50 мг/кг 2–3 раза в день, или
- в/в цефазолин 50 мг/кг 2–3 раза в день.

При **отсутствии эффекта:** добавить р.о. азитромицин 10 мг/кг/сут. (или др. макролид), при подозрении на метициллин-резистентный стафилококк – в/в ванкомицин 40 мг/кг/сут., при подозрении на легионеллез – в/в азитромицин 0,5 г/сут. ( $>12$  лет) или в/в эритромицин 30–50 мг/кг/сут.

#### Пневмония неосложненная (нетяжелая)

Лечение возможно проводить на дому. ВОЗ рекомендует: р.о. амоксициллин 40 мг/кг 2 раза в день 3 дня. В условиях России:

**Дети  $<6$  месяцев** с афебрильной пневмонией (*C. trachomatis*):

- джозамицин 20 мг/кг 2 раза в день 7 дней, или
- азитромицин 5 мг/кг 1 раз в день 5 дней.

**Дети  $<5$  лет** с фебрильной пневмонией:

внутрь амоксициллин 25 мг/кг 2 раза в день 5 дней

В группе риска (получали антибиотик раньше, посещает ДДУ – возможная роль резистентных *H. influenzae* и *S. pneumoniae*):

- внутрь амоксициллин/клавуланат 40–50 мг/кг 2 раза в день 5 дней, или
- цефуроксим аксетил 20–40 мг/кг 2 раза в день 5 дней.

Введение детям раннего возраста в/м в качестве первой дозы цефтриаксона (50 мг/кг), особенно у детей с рвотой, сокращает частоту госпитализации.

При отсутствии эффекта – добавить или заменить на макролид.

**Дети старше 5 лет:**

- амоксициллин 25 мг/кг 2 раза в день. При отсутствии эффекта – добавить или заменить на макролид (см. ниже).

При симптомах, сопоставимых с атипичной пневмонией:

- внутрь макролид (например, джозамицин 40 мг/кг/сут. 7 дней или азитромицин 10 мг/кг в 1-й день, далее 5 мг/кг 5 дней. При отсутствии эффекта – добавить или заменить на амоксициллин 50 мг/кг/сут.

#### При неясности характера пневмонии допустимо одновременное назначение амоксициллина и макролида

6 мес. – 15 лет осложненная (плеврит, деструкция)	Пневмококк, у детей до 5 лет <i>H. influenzae</i> типа b, редко стрептококк	в/в амоксициллин/клавуланат, ампициллин или цефазолин $<5$ лет: также цефотаксим или цефтриаксон	Цефтриаксон, карбопенем, добавить макролид. При легионеллезе – в/в эритромицин или азитромицин
--	--	---	--

#### Другие виды лечения

При быстром наступлении эффекта антибиотиков другие виды терапии не нужны.

**Режим больного пневмонией:** постельный с расширением после нормализации температуры. Проветривание обязательно. При гладком течении перевод на общий режим и прогулки с 6–10-го дня болезни, возобновление закаливания через 2–3 недели. Большие физические нагрузки (спорт) допустимы через 6 нед. при нетяжелой и 12 нед. после осложненной пневмонии – после восстановления функционального легочного кровотока [39].

**Питание.** Сниженный в первые дни аппетит быстро восстанавливается, что делает излишним диету и препараты витаминов.



*Жаропонижающие* в начале лечения не назначают, так как это может затруднить оценку его эффективности; исключение – фебрильные судороги, метапневмонический плеврит.

*Гидратация* оральная достаточна при неосложненной и при большинстве осложненных пневмоний. К растворам (Регидрон и др.) добавляют воду, чай, соки, ее объем – менее полной суточной потребности, но не менее 700–1000 мл. Ввиду опасности задержки жидкости вследствие выброса антидиуретического гормона инфузии при эксикозе, коллапсе, нарушении микроциркуляции проводят объемами 20–30 мл/кг/сут., равномерно распределенных в течение суток (см. бокс), коллоидные растворы должны составлять  $\frac{1}{3}$  объема. Введение щелочных растворов без определения КЩС допустимо лишь как экстренная мера при ДВС-синдроме и расстройствах микроциркуляции.

#### **Расчет объемов жидкости больному тяжелой пневмонией**

Потребность: половина исчисленного полного суточного объема, из этого количества внутривенно вводят не более  $\frac{1}{3}$ .

*Препараты железа* в остром периоде не вводят, инфекционная анемия разрешается спонтанно на 3–4-й неделе болезни.

*Иммунотерапия.* Эффективность нормального (в т.ч. внутривенного) и специфических иммуноглобулинов (стафилококкового, синегнойного и др.) не доказана, введение альбумина оправдано только при гипопроотеинемии.

*Стимулирующие, общеукрепляющие, антигистаминные средства, иммуномодуляторы* не улучшают исход пневмонии, существенно удорожая лечение и часто являясь причиной побочных реакций.

*Внутрилегочные полости и абсцессы* после опорожнения обычно излечиваются на фоне консервативного лечения. Введение антипротеаз (апротинин) может быть оправдано лишь в первые 3 дня болезни при угрозе деструкции, в более поздние сроки они неэффективны.

*Синпневмонический плеврит.* Антибиотики вводят по указанным выше правилам. Плевральная пункция важна для диагностики, внутриплевральное введение антибиотиков нецелесообразно – оно не влияет на течение плеврита. При умеренном экссудате и хорошем ответе на лечение пункция не нужна.

Дренирование плевральной полости необходимо при быстром накоплении экссудата после 1–2 повторных пункций, а также при пиопневмотораксе с признаками сдавления легкого; прекращение экссудации и стойкая нормализация температуры позволяют удалить дренаж.

*Метапневмонический плеврит* дренирования не требует, как и замены антибиотика, при снижении лейкоцитоза. Несмотря на лихорадку возможен переход на оральный препарат. Назначение НПВС (ибупрофен и др.) или стероидов (преднизолон внутрь 1 мг/кг/сут. на 2–4 дня) ускоряет снижение температуры. Введение в полость плевры протеаз (фибринолизина, стрептокиназы) при массивном отложении фибрина не получило распро-

странения из-за возможности пневмоторакса и пирогенных реакций. Рассасыванию фибрина способствует ЛФК.

*Пиопневмоторакс* (не клапанный) лечится консервативно, при наличии клапанного механизма или накоплении жидкости показан дренаж с подводным клапаном (по Бюлау), а при его неэффективности – с отсасыванием (начальное давление 5–10 см вод. ст., затем – в зависимости от растравления легкого).

Большинство плевральных осложнений пневмонии возможно излечить без наложения дренажа плевральной полости.

Активное дренирование показано только при напряженном пиопневмотораксе.

*Немедикаментозная терапия*, включая физические методы удаления мокроты, в остром периоде пневмонии не играет существенной роли. Электропроцедуры излишни, они затягивают пребывание в стационаре и создают угрозу суперинфекции в поликлинике. ЛФК, дыхательная гимнастика (амбулаторно) показана для ускорения рассасывания плевральных изменений.

*Выписка.* Ранняя выписка из стационара (на 3–4-й день, сразу по достижении эффекта при наличии условий для продолжения лечения на дому, пониманием родителями его необходимости и наличия возможности последующего наблюдения) позволяет избежать суперинфекции. Сохранение увеличенной СОЭ, хрипов в легких или остаточных рентгенологических изменений не препятствуют ранней выписке ребенка.

*Реабилитация.* Большинство больных пневмонией в специальных реабилитационных мерах не нуждаются, долечивание детей с остаточными явлениями плеврита лучше проводить в санатории. Так называемая медикаментозная реабилитация (экстракт алоэ, «биостимулятор» и т.п.) не может быть обоснована, она недопустима.

#### **Прогноз**

Несвоевременно или неправильно леченая пневмония может закончиться развитием пневмосклероза и деформацией бронхов в зоне поражения. Такие исходы сейчас наблюдаются, в основном у детей с муковисцидозом, пороками развития и др. Усиление и деформация легочного рисунка, которое может сохраняться в течение нескольких месяцев (нередко принимаемые на КТ за склеротические изменения), не требует ни уточняющих исследований, ни лечения.

В процессе рассасывания пневмонии у ряда детей выявляются обструктивные нарушения вентиляции, однако они исчезают через 1–2 месяца; гиперреактивность бронхов, как правило, не выявляется. Стойкое, хотя и небольшое, снижение функционального легочного кровотока в зоне пневмонии наблюдается лишь у некоторых детей, перенесших в возрасте до 3 лет осложненную деструкцией пневмонию.

#### **Профилактика**

Профилактика пневмоний предусматривает, прежде всего, вакцинопрофилактику детских капельных инфекций и гриппа, на фоне которых развиваются бактериальные пневмонии, а также массовую вакцинацию против пневмококковой и гемофильной инфекций.

# Тактика педиатра при острых гастроэнтеритах у детей: что нового?



Захарова И.Н.<sup>1</sup>, Есипов А.В.<sup>2</sup>, Дорошина Е.А.<sup>2</sup>, Дмитриева Ю.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

<sup>2</sup>ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко», филиал №1, г. Москва

Большинство случаев острых гастроэнтеритов у детей являются следствием вирусной инфекции, однако в России при острых кишечных инфекциях (ОКИ) в большинстве случаев шаблонно, вне зависимости от этиологии заболевания, назначаются антибиотики, использование которых нередко не достигает желаемого клинического и санирующего эффекта. С учетом вариабельности клинической картины ОКИ различной этиологии, несвоевременной информативности бактериологического исследования, а также часто недостаточной специфичности результатов дополнительных лабораторных исследований обосновывается необходимость единого алгоритма ведения детей с острыми гастроэнтеритами. В основу такого алгоритма, согласующегося с рекомендациями ESPGHAN, положена оценка тяжести состояния ребенка, определяющая тактику врача. Показано, что наиболее эффективным в качестве стартовой терапии у детей с острыми гастроэнтеритами вирусной этиологии является сочетание пероральной регидратации, пробиотиков и энтеросорбентов (препарат Смекта®).

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в структуре инфекционной патологии детского возраста, уступая по массовости, экономическому и социальному ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире ОКИ переносят около 2 млрд человек [2], при этом до 5 млн детей умирают от их осложнений [3, 4]. Не менее актуальна эта проблема и для Российской Федерации. Ежегодно на территории России регистрируется около полумиллиона диарейных заболеваний, большая часть из которых приходится на пациентов раннего возраста. Из всех случаев ОКИ 60–65% регистрируется среди детей, особенно высока заболеваемость младенцев первых лет жизни (до 70%) [5]. Среди причин летальности, связанной с инфекционной

патологией, ОКИ стойко занимают второе-третье место после заболеваний верхних дыхательных путей и ВИЧ-инфекции [2].

По данным европейских эпидемиологических исследований, большинство случаев острых гастроэнтеритов у детей являются следствием вирусной инфекции, наибольший удельный вес приходится на рота- и норовирусы. Сальмонелла и кампилобактер являются основными бактериальными агентами в этиологии ОКИ (табл.) [6].

Вопросы диагностики острых кишечных инфекций до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Клиническая картина заболевания может быть довольно вариабельной, при этом трудно выделить отдельные симптомы, которые могли бы свидетельствовать о конкретной этиологии гастроэнтерита. По мнению европейских исследователей, такие клиниче-

ские проявления, как фебрильная лихорадка (свыше 40°C), наличие примеси крови в стуле, выраженный абдоминальный синдром и неврологическая симптоматика с большей вероятностью могут указывать на бактериальную этиологию заболевания, в то время как рвота и сочетание кишечных и респираторных проявлений более свойственны вирусным ОКИ [6]. В практике отечественных педиатров ведущее место в диагностическом алгоритме острых гастроэнтеритов до настоящего времени продолжает занимать бактериологическое исследование кала. Данный подход расходится с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) [6], в соответствии с которыми микробиологические тесты обычно не требуются по следующим причинам:



- ❖ возбудителей инфекции редко удается идентифицировать;
- ❖ результаты исследования становятся доступными лишь спустя 2–3 дня, при этом терапевтические мероприятия обычно следует начинать незамедлительно независимо от этиологического фактора ОКИ;
- ❖ затраты на исследование достигают 680–1100 евро на 1 положительный результат;
- ❖ выявление здоровых носителей усложняет интерпретацию полученных результатов.

Принимая во внимание вариабельность клинической картины, несвоевременную информативность бактериологического исследования, а также часто недостаточную специфичность результатов дополнительных лабораторных исследований, представляется необходимым наличие единого алгоритма ведения детей с острыми гастроэнтеритами, в основе которого первично будет лежать оценка тяжести состояния ребенка, определяющая тактику врача. Основопологающим фактором, определяющим тяжесть состояния ребенка при острых кишечных инфекциях, является степень дегидратации. Безусловно, лучшим критерием степени обезвоживания является процент потери веса, по сравнению с исходным показателем. В соответствии с реко-

мендациями ВОЗ, в зависимости от степени обезвоживания пациенты могут быть распределены на 3 группы:

- ❖ дегидратация минимальная или отсутствует (потери <3% от первоначальной массы тела);
- ❖ дегидратация легкой – средней степени тяжести (потери 3–9% от первоначальной массы тела);
- ❖ тяжелая дегидратация (потери >9%) [7].

К сожалению, данные о весе ребенка до начала заболевания не всегда доступны педиатру, поэтому на практике врачу, чтобы оценить тяжесть состояния больного, часто приходится ориентироваться на ряд других клинических проявлений (активность ребенка, частота стула, рвоты и мочеиспускания, состояние кожи и слизистых, тургор кожи и др.). В соответствии с рекомендациями рабочей группы ESPGHAN, наиболее чувствительными и специфичными маркерами дегидратации являются удлинение времени наполнения капилляров, снижение тургора кожи и дыхательные нарушения [6].

Адекватная оценка степени тяжести состояния ребенка лежит в основе дальнейшей тактики педиатра. В большинстве случаев своевременно начатые лечебные мероприятия позволяют продолжить терапию в домашних условиях. По

мнению экспертов ESPGHAN, госпитализация показана лишь тем детям, которые нуждаются в манипуляциях, проводимых исключительно в условиях стационара (например, во внутривенной регидратации), в следующих случаях:

- ❖ шок;
- ❖ тяжелое обезвоживание (>9% массы тела);
- ❖ неврологические нарушения (летаргия, судороги и т.д.);
- ❖ упорная рвота желчью;
- ❖ неэффективная пероральная регидратация;
- ❖ подозрение на хирургическую патологию;
- ❖ случаи заболевания, когда родители не могут обеспечить необходимый уход в домашних условиях или имеют социальные или материальные затруднения [6].

В России госпитализация показана также военнослужащим и детям, обучающимся в закрытых военных учреждениях (военные суворовские училища, Пансион воспитанниц Министерства обороны и др.) [8].

В качестве первой линии терапии пациентов с ОКИ, вне зависимости от этиологии заболевания, должна быть использована пероральная регидратация. Накопленный мировой опыт позволяет сделать заключение, что пероральная регидратация при легких и средне-тяжелых формах ОКИ не только яв-

Таблица. Этиологическая структура кишечных инфекций у детей первых 5 лет жизни в Европе

Возбудитель	Частота выделения, %
Ротавирус	10–35
Норовирус	2–20
Кампилобактер	4–13
Аденовирус	2–10
Сальмонелла	5–8
Энтеропатогенные эшерихии	1–4,5
Иерсинии	0,4–3
Лямблии	0,9–3
Криптоспоридии	0–3
Шигеллы	0,3–1,4

ляется предпочтительным методом лечения у детей, по сравнению с парентеральным методом введения жидкости, вследствие физиологического поступления растворов и отсутствия побочных эффектов, собственных инфузионной терапии, но и позволяет добиться существенно сокращения сроков заболевания. Результаты рандомизированных контролируемых исследований убедительно показали, что при своевременном проведении оральной регидратации достоверно реже отмечаются побочные эффекты от терапии, сокращается продолжительность госпитализации, при этом отсутствуют различия в прибавке в весе пациентов, а доля случаев, когда терапия оказывается неэффективной, не превышает 4% [9]. Современные комплексные растворы для оральной регидратации позволяют добиться наиболее высокой эффективности применения при коррекции дегидратации умеренной степени у детей практически любого возраста [10]. Однако следует учитывать: регидратационные растворы не уменьшают частоту стула, не укорачивают продолжительность заболевания, но предотвращают тяжелые последствия, обусловленные дегидратацией [11], что особенно актуально у детей первых двух лет жизни в связи с высоким риском развития тяжелого обезвоживания. Принципиально важным моментом при всех ОКИ является отказ от водно-чайных пауз, а «голодные» диеты, особенно у детей первого года жизни, ослабляют защитные силы организма и замедляют процессы репарации слизистой оболочки кишечника [12].

Согласно современному протоколу ESPGHAN по ведению детей с острыми гастроэнтеритами, рекомендовано использование диосмектита в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей.

Эффективность применения средств медикаментозной терапии при острых гастроэнтеритах у детей продолжает обсуждаться. К сожалению, в нашей стране по-прежнему при ОКИ в 70% случаев шаблонно, вне зависимости от этиологии забо-

левания, назначаются антибиотики. Проведен ряд работ, указывающих на нецелесообразность назначения антибактериальной терапии при острых гастроэнтеритах вирусной этиологии [13, 14]. При анализе результатов терапии было выявлено, что ведение больных с водянистой диареей без использования антибиотиков вполне оправдано, а назначение антибактериальной терапии по поводу сопутствующей бактериальной инфекции не влияет на сроки купирования гастроэнтерита. Аналогичные рекомендации представлены в протоколе ESPGHAN по ведению детей с острыми гастроэнтеритами, в соответствии с которым антибактериальная терапия может быть показана в тяжелых случаях шигеллеза, сальмонеллеза, а также на ранних стадиях инфекции, вызываемой кампилобактером [6]. Традиционное использование при ОКИ антибиотиков или других антибактериальных химиопрепаратов порой не достигает желаемого клинического и санирующего эффекта, как считают, вследствие резистентности патогена к широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам. Как правило, дальнейшая терапевтическая тактика в этих случаях строится по принципу дополнительного назначения или замены на антибиотики «резерва» [15–16]. При этом нередко не учитываются другие возможные причины неэффективности проводимой этиотропной антибактериальной терапии и, в первую очередь, состояние микробиоценоза кишечника. Установлено, что фуразолидон и гентамицин как лекарственные средства «стартовой» этиотропной терапии легких и среднетяжелых форм ОКИ у детей в настоящее время обладают низкой санирующей эффективностью, способствуют росту представителей условно-патогенной микрофлоры и, тем самым, прогрессированию нарушений кишечного микробиоценоза. Использование этих лекарственных средств этиотропной терапии ОКИ у детей в настоящее время является нерациональным. По данным литературы, независимо от этиологии

ОКИ у детей в большинстве случаев в остром периоде заболевания имеют место выраженные изменения микрофлоры кишечника [17–20]. Естественно, что нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника и, соответственно, ее физиологических функций в организме не может не отразиться на течении заболевания. Использование антибиотиков в этих случаях не только не достигает нужного результата, но и нередко приводит к прогрессированию нарушений микробиоценоза кишечника, угнетению местного (кишечного) звена иммунитета, выполняющего наравне с нормофлорой кишечника основную функцию защиты и санации организма от возбудителей ОКИ [21].

С точки зрения рабочей группы ESPGHAN, эффективной альтернативой применения антибактериальных препаратов в лечении пациентов с острыми гастроэнтеритами могут стать пробиотики, однако при выборе пробиотических препаратов следует останавливаться на штаммах с доказанной клинической эффективностью. Результаты современных исследований позволяют отнести к подобным штаммам *Lactobacillus GG*, *L.reuteri* и *S.boulardii* [6].

Частым при ОКИ является назначение энтеросорбентов. Энтеросорбция – метод эфферентной терапии, основанный на связывании и выведении из организма через желудочно-кишечный тракт с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток. Применительно к вирусным гастроэнтеритам использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов. Эффективным дополнением к регидратационной терапии при острых гастроэнтеритах у детей может служить использование диоктаэдриче-



# Смекта®

## Фармакодинамика

Препарат Смекта® природного происхождения, оказывает адсорбирующее действие. Стабилизирует слизистый барьер, образует поливалентные связи с гликопротеидами слизи, увеличивает количество слизи, улучшает ее гастропротекторные свойства (в отношении отрицательного действия ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов). Обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой; адсорбирует находящиеся в просвете желудочно-кишечного тракта бактерии, вирусы. Смекта® является радиопрозрачным препаратом, не окрашивает кал, в терапевтических дозах не влияет на время физиологического кишечного транзита.

## Показания к применению

- острая диарея у детей и младенцев в комплексе с оральной регидратацией и у взрослых
- хроническая диарея
- симптоматическое лечение изжоги, вздутия и дискомфорта в животе при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, колите

## Способ применения и дозы

### Лечение острой диареи

**Дети:** до 1 года: по 2 пакетика в день в течение 3 дней, затем 1 пакетик в день;

старше 1 года: по 4 пакетика в день в течение 3 дней, затем по 2 пакетика в день.

**Взрослые:** в среднем 3 пакетика в день.

На практике в начале курса лечения (в течение первых 3 дней) суточная доза может быть удвоена.

### Другие показания

**Дети:** до 1 года: 1 пакетик в день

От 1 года до 2 лет: 1-2 пакетика в день

Старше 2 лет: 2-3 пакетика в день

**Взрослые:** в среднем 3 пакетика в день.

## Способ применения

Внутрь. Содержимое пакетика должно быть растворено непосредственно перед употреблением.

**Дети:** содержимое пакетика растворяют в детской бутылочке (50 мл) и распределяют на несколько приемов в течение дня или перемешивают с каким-либо полужидким продуктом (каша, пюре, компот, детское питание).

**Взрослые:** содержимое пакетика растворяют в ½ стакана воды. Предпочтительное время приема - между приемами пищи, при эзофагите - после еды.

Рекомендуемый курс лечения: 3-7 дней.

## Побочные действия

Часто: запор (лечение в этом случае можно продолжить, снизив дозировку)

*Не часто:* вздутие кишечника, рвота.

Имелись сообщения о реакциях гиперчувствительности, включающих крапивницу, сыпь, зуд и сосудистый отек. Также сообщалось о случаях усугубления запора.

## Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата

- непереносимость фруктозы

## Особые указания

Интервал между приемом Смекты® и другими лекарственными средствами должен составлять 1-2 часа.

С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми хроническими запорами в анамнезе.

У детей с острой диареей препарат должен применяться в комплексе с предварительным приемом орального регидратационного раствора во избежание обезвоживания.

У взрослых регидратация не является необходимостью, за исключением особых случаев.

Продолжительность регидратации оральным или внутривенным регидратационным раствором назначается в зависимости от течения заболевания, возраста и особенностей пациента.

### *Беременность и период лактации*

Препарат можно применять в период беременности и лактации.

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

Не влияет

## Условия отпуска из аптек

Без рецепта

## Производитель

БОФУР ИПСЕН Индастри, Франция

28100 DREUX, France

## Владелец регистрационного удостоверения

ИПСЕН Фарма, Франция

**Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.**



## Представительство

АО IPSEN PHARMA (ИПСЕН ФАРМА) в РК  
050040 г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 45, оф. 2  
Тел./факс: 8 (727) 2646448, 2646620, 2646715

Регистрационный номер: РК-ЛС-№ 011291 от 19.02.2013 г. №184  
Разрешение № 4211 от 30.07.2013 г. до 19.02.2018 г.

ского смектита (Смекты). Смекта® является препаратом природного происхождения, его производство осуществляется в соответствии со всеми стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). В силу уникальной структуры препарат обладает двойным механизмом действия:

- ❖ благодаря мощным адсорбционным свойствам Смекта® притягивает и удерживает полярные молекулы (желчные кислоты, HCl, пепсин, непереваренные углеводы, токсины, вирусы и газы), демонстрируя высокую обменную емкость;
- ❖ цитомукопротекторный эффект – в просвете кишки слои пластинок Смекты разворачиваются в виде ленты и обволакивают поврежденную поверхность, сохраняясь на слизистой оболочке в течение 6 часов после приема. Последнее обеспечивает предотвращение проникновения патогенных агентов сквозь слизистый барьер, защиту слизистой оболочки от дальнейшего повреждения, способствует восстановлению поврежденной слизистой оболочки кишечника.

Применительно к вирусным гастроэнтеритам использование энтеросорбентов обеспечивает фиксацию на их поверхности и выведение свободно присутствующих в кишечном содержимом вирусов, снижение концентрации желчных кислот, усиливающих выраженность диарейного синдрома, непереваренных углеводов и газов.

В 2006 г. Н. Szajewska и соавт. был проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований эффективности применения диосмектита в терапии острых кишечных инфекций у детей. Авторы проанализировали результаты 9 таких исследований, 6 из которых показали достоверное сокращение продолжительности диареи у детей на фоне приема Смекты, по сравнению с плацебо. Вероятность вы-

здоровления на 3-и сутки от начала заболевания в группе исследования была достоверно выше, чем в группе контроля, при одинаковой частоте побочных эффектов от терапии в обеих группах [22]. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных под руководством С. Dupont (2009) в Перу и Малайзии (в оба исследования было включено более 600 детей в возрасте от 1 до 36 месяцев), было продемонстрировано, что использование Смекты при острых гастроэнтеритах достоверно уменьшает объем стула, особенно среди детей, инфицированных ротавирусом [23]. Результаты данных исследований стали основанием для рекомендации использования диосмектита в комплексной терапии ОКИ у детей в соответствии с протоколом ESPGHAN (2008) [6].

Российскими исследователями проведен ряд работ, указывающих на целесообразность «стартовой» терапии, предусматривающей использование сочетания пероральной регидратации, пробиотиков и энтеросорбентов при острых гастроэнтеритах вирусной этиологии [13, 14]. Проведенный ретроспективный анализ эффективности терапии больных ОКИ вирусной этиологии продемонстрировал, что наиболее эффективной стартовой терапией аденовирусных гастроэнтеритов является сочетание пероральной регидратации с энтеросорбентами (Смекта®) и пробиотиками [14].

В некоторых отечественных публикациях можно встретить рекомендации по использованию ферментотерапии в комплексном лечении пациентов с ОКИ с целью коррекции переваривающей и всасывательной функции желудочно-кишечного тракта. При инвазивном типе диареи препаратом стартовой терапии может являться панкреатин и его аналоги, при осмотическом типе – ферменты с высокой дисахаридазной активностью. При наличии явлений метеоризма независимо от типа диареи эффективными являются препараты на

основе панкреатина с ди- или симетиконом, так как пеногасители, входящие в состав этих препаратов, препятствуют газообразованию, также при вздутиях может использоваться Смекта®.

В остром периоде заболевания независимо от типа диареи не следует назначать препараты на основе панкреатина с компонентами бычьей желчи, поскольку они могут усилить диарейный синдром.

Компоненты бычьей желчи (желчные кислоты и др.) стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря, усиливают осмотическое давление химуса, оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку, а при микробной деконъюгации способствуют активации циклических аденозин-фосфатов (цАМФ) энтероцитов с последующим развитием или усилением гиперсекреции или осмотического компонента диареи. Не следует также использовать ферментные препараты с высокой протеолитической активностью, так как в большинстве случаев протеолитическая активность химуса в остром периоде ОКИ повышена. Кроме того, назначение протеолитических ферментов при ротавирусной инфекции может стимулировать репродукцию вируса, усилить диарейный синдром и тяжесть заболевания. Следует отметить, что, несмотря на опыт российских врачей по применению ферментов в комплексной терапии ОКИ у детей, европейскими экспертами данные препараты не рекомендуются к использованию, учитывая отсутствие убедительных доказательств их эффективности. Наряду с этим, анализ данных по применению цинка, пребиотиков, гомеопатии, проведенный в рамках создания современного протокола ESPGHAN по ведению детей с острыми гастроэнтеритами, также получил довольно противоречивые результаты, не позволяющие рутинно назначать данные препараты детям при ОКИ [6]. Применение энтеросорбентов обеспечит безопасное решение проблемы диареи без системного действия.



# Острый бронхиолит у детей



**Делягин В.М.**

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва», кафедра поликлинической педиатрии РНИМУ, г. Москва

**Рассмотрены механизмы возникновения и клинические проявления бронхиолита, дифференциальная диагностика, оптимальное лечение и исходы. Обсуждается тактика врача на доказательном уровне.**

## Введение

Острый бронхиолит (БЛТ) чаще всего развивается у детей первых 2–3 лет жизни и является в этой возрастной группе едва ли не самой тяжелой инфекцией (преимущественно вирусной) верхних и нижних дыхательных путей с вероятными неблагоприятными исходами непосредственно в период острого воспаления и нередко развитием бронхиальной астмы в отдаленном периоде [1, 2].

Бронхиолит – воспалительное заболевание мельчайших бронхов и бронхиол с выраженным отеком слизистой оболочки, перибронхиальными лимфоцитарными инфильтратами и десквамацией клеток в просвет бронха.

Отечественных рекомендаций, построенных по принципам доказательной медицины, нет. Большой проблемой остается выбор тактики амбулаторного и стационарного ведения таких пациентов, включая выбор кислородотерапии, противовоспалительных, противовирусных и антибактериальных препаратов, профилактических мероприятий. Поэтому педиатры нередко предоставлены сами себе рядом с этими пациентами и продолжают пользоваться эмпирическими рекомендациями.

БЛТ (J21) – острое инфекционное, преимущественно вирусное, воспалительное заболевание верх-

них и нижних дыхательных путей с отеком и некрозом эпителия, усиленным образованием слизи и обструкцией мелких бронхов. БЛТ свойственна детям раннего и младшего возраста.

## Этиология и эпидемиология

Риносинцитиальный вирус (РСВ) является причиной 64–75% случаев БЛТ (J21.0) и практически половины всех случаев БЛТ у детей младше 2 лет [3]. РСВ относится к роду пневмовирусов семейства парамиксовирусов, содержит РНК. К 3 годам жизни все дети оказываются инфицированы РСВ, т.е. для заболевания БЛТ требуются дополнительные условия. Предшествующая инфекция не защищает от последующей, тем не менее высокие титры антител сглаживают течение последующей инфекции [4]. У 95% заболевших уже есть антитела к респираторному синцитиальному вирусу, но они не защищают от новой инфекции этим же агентом. 90–95% всех случаев приходится на период с ноября по начало апреля. Вероятность заболевания особенно высока у детей из детских садов/яслей.

Вирус контагиозен, инкубационный период длится 2–5 дней. С назальным секретом вирус выделяется в течение 6–21 дня после дебюта заболевания. Кроме ре-

спираторного пути передачи инфекции возможен механический перенос вируса и самоинокуляция на слизистую глаза или носоглотки при непосредственном контакте или с окружающих предметов. На руках и предметах вирус может переживать несколько часов. Поэтому вероятность нозокомиальной инфекции можно снизить банальным мытьем рук, сменной одеждой и ношением перчаток [5].

В зависимости от структуры G-протеина выделяют два подтипа: А (наиболее тяжелое течение БЛТ) и В. В течение сезона преобладает какой-то один подтип вируса, поэтому тяжесть БЛТ варьирует по годам [6, 7]. РСВ способен к хронической персистенции в макрофагах, он подавляет апоптоз, блокирует рецепторы к кортикостероидам макроорганизма, приводит к хроническому воспалению и стимулирует пролиферацию мышечного слоя бронхов, что создает условия для развития бронхиальной астмы [8, 9].

Реже регистрируются бронхолиты, вызванные другими уточненными агентами (J21.8):

- ❖ вирусами гриппа (8–20%);
- ❖ парагриппа (10–30%);
- ❖ риновирусом (10–16%);
- ❖ аденовирусом (4–10%);
- ❖ метапневмовирусом (5–50%). МЖ=1,8:1. Инфекция протекает с высокой температурой, большим количеством свистящих хрипов, но с меньшей, чем при других вирусах, потребностью в кислороде (видимо, потому,



что встречается у старших детей и вероятность ателектазов ниже);

- ❖ бокавирусом (5%);
- ❖ микоплазмой (5–15%), преимущественно у детей старшего возраста и взрослых [9–11].

Известна связь БЛТ с вирусами простого герпеса, эпидемического паротита, энтеровирусом [12, 13]. Большое число случаев БЛТ, особенно в первичном звене здравоохранения, классифицируется как БЛТ неуточненной этиологии (J21.9). Значимость указанных инфекционных агентов зависит от возраста ребенка (табл. 1). Согласно результатам ретроспективных исследований, 75% всех случаев БЛТ приходится на детей 1 года жизни, 95% – на детей первых 2 лет. Максимальная вероятность развития бронхоолита – у детей 2–8 мес. Мальчики заболевают чаще девочек (1,25:1). Частота госпитализаций по поводу БЛТ детей в возрасте до 1 года увеличилась от 12,9% на 1000 в 1980 г. до 31,3% в 1996 г. [14]. Среди старших детей и взрослых заболевают люди с врожденным или приобретенным нарушением клеточного иммунитета, после трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток и старики.

#### Патогенез

В ближайшие 24 часа после инфицирования регистрируется некроз респираторного эпителия. Вирусы обнаруживаются в эпи-

телии бронхиол и альвеоцитов 1 и 2 типов. Проплиферация бокаловидных клеток приводит к интенсивному образованию слизи. В подслизистом слое накапливаются лимфоциты. Тяжесть инфекции коррелирует с нейтрофильной инфильтрацией, а не с эозинофилами. В высоких концентрациях обнаруживаются интерферон и интерлейкины 4, 8 и 9, рекрутирующие клетки воспаления. Возможен интерстициальный пневмонит. Аллергическая реакция I типа, реализуемая через IgE, приводит к тяжелому течению БЛТ. Дети, рано приложенные к груди и получавшие молозиво с высокой концентрацией иммуноглобулина А, реже болеют БЛТ.

Обструкция дыхательных путей обусловлена отеком, накоплением слизи, клеточным детритом, но не бронхоконстрикцией. У детей проблема усугубляется небольшим просветом бронхов, большим «мертвым объемом» и низким развитием коллатеральной вентиляции. При благоприятном течении БЛТ через 3–4 дня начинается восстановление эпителия бронхиол. Но ворсинки не регенерируют ранее 2 недель. Слизь удаляется макрофагами [15].

Факторы риска развития БЛТ [16, 17]:

- ❖ недоношенность, маловесность при рождении;
- ❖ рожденные кесаревым сечением;
- ❖ возраст ребенка менее 3 мес.;
- ❖ ранее перенесенная бронхо-

легочная дисплазия;

- ❖ аномалии сердца с легочной гипертензией или аномалии легких;
- ❖ тяжелые неврологические расстройства;
- ❖ иммунодефицит врожденный или приобретенный;
- ❖ низкий социо-экономический статус;
- ❖ переполненные группы детского сада и/или тесное жилье;
- ❖ курение родителей.

*Бронхиолит – воспалительное заболевание мельчайших бронхов и бронхиол с выраженным отеком слизистой оболочки, перибронхиальными лимфоцитарными инфильтрациями и десквамацией клеток в просвет бронха*

#### Клиническая картина

Так как БЛТ свойственна детям раннего возраста, дебют неспецифичен. В инкубационный период (2–5 дней) ребенок может быть беспокойным, аппетит снижен. Гипертермия до 38°C, присоединяется ринит. У старших детей и взрослых РСВ-инфекция обычно ограничивается верхними дыхательными путями, у детей раннего и младшего возраста инфекция за 2–5 дней опускается в нижние отделы дыхательных путей. Гипертермия нарастает до 39°. У детей 1 года жизни может быть гипотермия, летаргия. Появляются кашель, свистящие хрипы, одышка, тахикардия, отказ от еды, рвота после кашля, умерен-

Таблица 1. Частота выявления различных инфекционных агентов у детей с синдромом бронхообструкции в разные возрастные периоды [13]

Возбудитель	Частота выделения инфекционных агентов в разных возрастных группах			
	0–2 года	2–5 лет	5–9 лет	9–15 лет
РСВ	++++	+++	++	++
Аденовирус	++	++	+	0
Вирус парагриппа	++	++	++	++
Риновирус	+	++/+++	++/+++	+++
Метапневмовирус	++	+	+	0
Микоплазма пневм.	+	++	+++	++++

ные конъюнктивит и фарингит. Пальпируются печень и селезенка (за счет гиперинсуфляции легких и уплощения диафрагмы). В тяжелых случаях регистрируется втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа, цианоз, отит (80–85%). Наряду с отитом возможны миокардит, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пневмония, апноэ. Апноэ регистрируется у 5–37% недоношенных, 0,5–12%, носит необструктивный характер, чаще регистрируется во сне, преимущественно у детей до 2 лет. Эпизоды апноэ регистрируются в первые несколько дней заболевания, хотя около 10% детей с апноэ приходится переводить на механическую вентиляцию [18, 19]. Нарушение вентиляции приводит к нарушению перфузии и в итоге – к гипоксии. В период вдоха сужение бронхов нарастает еще больше. Энергетические затраты на дыхание резко увеличиваются. Гипоксия является лучшим показателем тяжести заболевания, клиническим выражением критической гипоксии следует признать частоту дыхания более 50 в мин.

Прогностически неблагоприятные показатели:

- ❖ возраст менее 6 мес.;
- ❖ предшествующие заболевания легких и сердца;

- ❖ прием менее 50% пищи (жидкости) в предшествующие сутки;
- ❖ летаргия;
- ❖ рецидивы апноэ, ацидоз;
- ❖ одышка >70;
- ❖ раздувание крыльев носа;
- ❖ глубокое втяжение уступчивых мест грудной клетки;
- ❖ парадоксальное дыхание;
- ❖ сатурация кислорода ниже 92% при комнатной температуре до назначения β-агонистов;
- ❖ цианоз, необходимость доли кислорода в подаваемой смеси более 40%;
- ❖ С-реактивный протеин >0,8 мг.

Дифференциальная диагностика: астма, застойная сердечная недостаточность, бронхит, пневмония аспирационная, бактериальная, вирусная, микоплазменная. Редкие состояния, которые могут имитировать БЛТ – муковисцидоз, рефлюкс, инородное тело.

### Дополнительные исследования

Результаты общих (лейкоцитоз 8 000–12 000 мкл) и биохимических анализов крови при отсутствии бактериальной суперинфекции неспецифичны. За счет стресса возможен небольшой

сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Рентгенологически определяются увеличение передне-заднего размера грудной клетки, гиперинфляция легких, очаговые инфильтраты, перибронхиальные муфты, ателектазы, уплощенная диафрагма. Так как ворсинчатый эпителий восстанавливается медленно, ателектазы могут сохраняться и после завершения БЛТ. Прогностически значимы показатели сатурации (<93%). Риск бактериальных инфекций при сатурации более 92% низок. Выявление антигена (респираторного синцициального вируса) в смыве из носа занимает около 30 мин. Чувствительность – 87–91%, специфичность – 96–100%. Культура вируса: чувствительность – 60% (за счет трудности получения), специфичность – 100%. Панель респираторных вирусов (флюоресцентная или полимеразная реакция) показана для эпидемиологических целей, выявления иных возбудителей.

### Лечение

Требуются адекватная оксигенация (сатурация не ниже 94%) и гидратация (ребенок с одышкой и лихорадкой сам адекватно пить и есть не может, а жидкости с учащенным дыханием теряет много) [20]. Наряду с обязательной оксигенотерапией показан по-

Таблица 2. Частота БЛТ, его тяжесть и вероятность летальных исходов в зависимости от сопутствующих факторов [13]

Сопутствующее состояние	Частота БЛТ	Тяжесть БЛТ	Вероятность летального исхода
Перенаселенность квартиры или скученность в детском коллективе	++++	++++	?
Пассивное курение	++++	++++	++
Специфический IgE-ответ на РСВ	+++	+++	+++
Мужской пол	+	++	++
Искусственное вскармливание	+	+	?
Астма в семейном анамнезе	±	±	±
Атопия в личном анамнезе	–	–	+++
Реактивность бронхов	–	++	++

ложительный эффект ингаляции гипертоническим солевым раствором, облегчающим отхождение слизи [21].

**Антибактериальные препараты** назначают при подозрении на бактериальную инфекцию (гипертермия, токсикоз, сопутствующий отит, рентгенологическая картина инфильтративных очагов, лейкоцитоз, положительная бактериальная культура). У детей первый 6 мес. жизни исключить бактериальную инфекцию очень сложно. В таких случаях, особенно при токсикозе, назначение антибиотиков полностью оправдано. *Ампициллин* – антибиотики широкого спектра действия. *Цефотаксим* – безопасный и эффективный цефалоспорины 3 поколения. Активен в отношении большого числа грампозитивных и грамотригативных бактерий, но не является препаратом первой линии в отношении *Staphylococcus* или *Pseudomonas sp.*, а также *листерий*, частого патогена для детей младше 6 нед. В указанной возрастной группе лечение можно начать с ампициллина. *Цефтриаксон* – цефалоспорины 3 поколения. Препараты желательны сохранить для применения в стационаре.

**Противовирусная терапия.** *Рибавирин* – специфический РСВ-вирастатик. При ингаляциях уменьшает длительность обнаружения вируса. Ингаляции абсолютно показаны:

- ❖ бронхолегочная дисплазия в анамнезе;
- ❖ врожденные пороки сердца;
- ❖ доказанный гуморальный или комбинированный иммунодефицит.

Кроме РСВ рибавирин ингибирует репликацию вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, кори и некоторых других.

**Адренергические агенты** альбутерол, сальбутамол, адреналин назначаются как при астме через небулайзер или турбохалер. У некоторых детей резко улучшается состояние, что является показанием для продолжения терапии.

Видимо, это дети, у которых данное заболевание является манифестацией астмы. В остальных случаях возможно кратковременное улучшение. Польза бронходилататоров окончательно не доказана. Длительность болезни и длительность госпитализации при их применении не изменяются. На фоне ингаляции адренергиками возможно резкое падение сатурации кислорода. Причина – коллапс мелких бронхов на выдохе, поэтому требуется усиленная оксигенация.

**Антихолинергические препараты.** Ипратропиум бромид не рекомендуется для лечения бронхоолита. Эффективность монтелукаста, антагониста лейкотриеновых рецепторов, доказана на небольшой группе пациентов.

**Противовоспалительные препараты.** Кортикостероиды в ингаляциях или системно не рекомендуются для рутинного лечения. Длительность болезни и длительность госпитализации не меняются. Но перспективно сочетание ингаляций адреналина и ингаляционных кортикостероидов (дексаметазона). Системные кортикостероиды, данные по поводу бронхоолита детям 1 года жизни, не меняли вероятность бронхоальной астмы у 5-летних. По другим данным, применение ингаляционных или системных кортикостероидов улучшает клинические показатели и уменьшает длительность госпитализации у детей в возрасте от 0 до 30 мес. [22].

**Эффективность физиотерапии** (вибрация, перкуссия) в острый период у ранее здоровых детей не доказана.

Профилактика БЛТ стала возможной после создания специфического иммуноглобулина с анти-РСВ активностью – паливизумаба. Препараты представляют собой гуманизированное моноклональное антитело по отношению к F-белку РСВ. При ежемесячном назначении паливизумаба в периоды подъема заболеваемости БЛТ снижается вероятность

госпитализаций по поводу РСВ-инфекции у недоношенных и риск развития тяжелых форм БЛТ. Препараты показаны недоношенным и детям первых 2 лет жизни при наличии хронических заболеваний легких с умеренной и выраженной легочной гипертензией или гемодинамически значимых заболеваний сердца.

*Несмотря на большое число рекомендуемых препаратов и вмешательств, самым эффективным методом остается оксигенотерапия, реально улучшающая состояние ребенка*

### Исходы заболевания

Несмотря на большое число рекомендуемых препаратов и вмешательств, самым эффективным методом остается оксигенотерапия, реально улучшающая состояние ребенка [23]. В подавляющем большинстве случаев заболевание завершается выздоровлением. В течение ближайших 5 лет у детей, перенесших БЛТ, сохраняется высокая реактивность бронхов. Существует мнение, что перенесенный БЛТ предрасполагает к бронхиальной астме.

Летальность определяется предшествующим статусом ребенка: при благоприятном предшествующем статусе летальность составляет 0,2–1%, при наличии предшествующих заболеваний легких и/или сердца – 5–7%. Смертность от бронхоолита, вызванного РСВ, среди детей первых 12 мес. – 8,4:100 000 популяции. 80% всех случаев смерти приходится на детей первых 6 мес. жизни. Мальчики гибнут в 1,5 раза чаще, чем девочки [24, 25].

Российских национальных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований нет. Национального руководства нет. Тем не менее мы лечим. Потому что «... у человека есть естественное стремление делать что-либо, чем вообще ничего не делать» (Dr. Harold J. Morowitz).

*Полный список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 1/2013, с. 64-68*



# Детский метеоризм в общей практике



Стуров Н.В.

Кафедра общей врачебной практики РУДН, г. Москва

Наиболее уязвимой системой в плане развития функциональных расстройств у детей (особенно первого года жизни) является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в силу анатомической и физиологической незрелости.

К функциональным расстройствам относятся состояния, обусловленные:

- ❖ несовершенством моторной функции ЖКТ;
- ❖ физиологический гастро-эзофагеальный рефлюкс,
- ❖ нарушение перистальтики тела желудка и антропилорического отдела,
- ❖ дискинезии тонкой и толстой кишки;
- ❖ несовершенством секреторной функции ЖКТ;
- ❖ вариабельность количества и активности липаз, пепсина, дисахаридаз.
- ❖ Группы риска развития функциональных расстройств ЖКТ:
- ❖ недоношенность, рахит, аномалии конституции;
- ❖ питание пищей, не соответствующей возрасту;
- ❖ быстрый переход на искусственное вскармливание;
- ❖ резкое преобладание в пище жиров, белков или углеводов;
- ❖ слишком частое кормление и перекорм.

Метеоризм – следствие функциональных расстройств ЖКТ, сопровождающееся вздутием живота в результате скопления газов в просвете кишки и затруднением их отхождения. Аккумулированные в кишечнике газы представляют собой

пену с множеством мелких пузырьков, каждый из которых окружен слоем вязкой слизи.

Около 70% газа, содержащегося в ЖКТ у ребенка, составляет заглатываемый воздух при крике, плаче, употреблении пищи. Существенную долю составляют газы, образующиеся в просвете самой кишки при участии микрофлоры, которая начинает колонизировать ЖКТ. Часть газов диффундирует из плазмы крови в просвет кишки в результате разницы парциального давления, причем в значительной степени это азот за счет наибольшего градиента парциального давления между просветом кишки и кровью.

Симптомы метеоризма:

- ❖ чувство распирания,
- ❖ урчание в животе,
- ❖ кишечные колики,
- ❖ отхождение газов (флатуленция).

Виды метеоризма (в зависимости от этиологии):

- ❖ алиментарный,
- ❖ дигестивный,
- ❖ дисбиотический,
- ❖ динамический,
- ❖ психогенный (при высокой возбудимости ребенка наблюдаются спазмы ЖКТ),

- ❖ смешанные формы.

Причины алиментарного метеоризма:

- ❖ употребление продуктов, при переваривании которых выделяется много газов (олиго- и полисахариды);
- ❖ индивидуальные особенности организма: состав микрофлоры, всасывающая способность кишечника ребенка, скорость опорожнения желудка;
- ❖ заглатывание воздуха при крике, плаче, кормлении.

Причины дигестивного метеоризма:

- ❖ несовершенство работы пищеварительных ферментов, транзитное снижение уровня лактазы;
- ❖ накопление большого количества недорасщепленных продуктов, которые становятся субстратом для бактерий.

У недоношенных детей с дефицитом массы тела достаточно часто наблюдают снижение уровня кишечной лактазы, носящее транзитный характер. Это снижение связано с морфофункциональной незрелостью кишечника и зачастую провоцируется переходом на смешанное или искусственное вскармливание. Избыточные углеводы становятся субстратом для микрофлоры и провоцируют развитие метеоризма. Диагноз «лак-

тазная недостаточность» при этом выставляется на основании повышения углеводов кала выше 0,25%. Это состояние считается поводом к коррекции питания ребенка и существенному ограничению рациона кормящей матери, что не всегда верно: повышение углеводов в кале может наблюдаться у практически здоровых детей, их уровень нормализуется самостоятельно к 6–8-му месяцу жизни.

Причины дисбиотического метеоризма:

- ❖ избыточная активность микрофлоры в кишечнике,
- ❖ отсутствие механизмов подавления избыточного роста бактерий у детей раннего возраста.

Причины динамического метеоризма:

- ❖ гниение и брожение в верхних отделах ЖКТ,
- ❖ образование микроорганизмами веществ, угнетающих перистальтику,
- ❖ врожденные пороки развития кишечника, патологическая подвижность кишки.

*Кишечная колика* – проявление абдоминального болевого синдрома, одного из симптомов метеоризма. У грудных детей эквивалентом боли является беспокойство, крик, отказ от груди матери. Иногда боли могут проявляться чувством быстрого насыщения и переполнения желудка. Другая составляющая боли при кишечной колике обусловлена повышенным газообразованием и растяжением стенки кишки. Газонаполнение кишечника на фоне кормления или в процессе переваривания сопровождается спазмом участков кишечника и болевым синдромом.

Дефекты рациона матери при грудном вскармливании ребенка – еще одна важная причина появления метеоризма и колик. Употребление острой, пряной пищи, цельного коровьего молока и продуктов, вызывающих повышенное газообразование, способствует развитию этой патологии.

При диагностике метеоризма и колик важно не пропустить ка-

кого-либо патологического состояния, которое может объективно проявляться так же, как и детские кишечные колики, – плачем, беспокойством, вздутием живота, нарушением стула и т.д. При коликах общее состояние ребенка существенно не ухудшается, нет отставания в весе и психомоторном развитии. Общий анализ крови, мочи, копрологическое исследование остаются без существенных патологических изменений.

#### Принципы лечения метеоризма:

- ❖ устранение причины повышенного газообразования (правильная диета по возрасту, нормализация микрофлоры);
- ❖ облегчение отхождения газов (с помощью лекарственных средств).

Препараты, облегчающие отхождение газов:

- ❖ средства, нормализующие перистальтику (усиление перистальтики, спазмолитическое действие при коликах): препараты тмина, укропа, фенхеля;
- ❖ адсорбенты (поглощение части газов): активированный уголь, смектит диоктаэдрический;
- ❖ пеногасители (высвобождают газы из слизистых пузырьков, снижают общий объем газа и облегчают его отхождение): симетикон (Эспумизан®).

С давних времен при детских коликах использовались растительные средства: плоды фенхеля, кориандра, цветки ромашки. Такие препараты стимулируют пищеварение, увеличивая секрецию желудочного сока и усиливая перистальтику кишечника, поэтому пища быстрее расщепляется и всасывается. Однако растительные препараты могут вызывать аллергические реакции, ухудшая клиническую картину. При повышенном газообразовании и уже возникшем приступе кишечных колик такие препараты малоэффективны.

Адсорбенты не обладают избирательным действием и потому

вместе с газами из просвета кишки могут адсорбировать витамины, минеральные соединения, микрофлору. Кроме того, часть из них способствует замедлению пассажа по толстой кишке.

Принципиально другим средством борьбы с метеоризмом является препарат Эспумизан® (симетикон), по механизму действия он относится к поверхностно-активным веществам. Эспумизан® обладает способностью уменьшать поверхностное натяжение на границе раздела сред жидкость-газ. При этом происходит коалесценция – слияние газовых пузырьков и разрушение пены, вследствие чего свободный газ получает возможность всасываться через слизистую оболочку или эвакуироваться вместе с кишечным содержимым. Таким образом, действие препарата Эспумизан® основано на изменении физико-химических свойств газосодержащей пены, а не на влиянии на биохимию процесса пищеварения.

Эспумизан® инертен, не всасывается и выводится в неизменном виде, поэтому при необходимости может применяться длительно.

При выборе методов лечения не стоит забывать про физические методы коррекции метеоризма и кишечных колик. После кормления необходимо поддержать ребенка в наклонном положении (под углом 45°, а не вертикально) в течение 10–15 минут для отхождения воздуха, заглоченного во время кормления. Между кормлениями и во время приступа колик малыша выкладывают на живот. Рекомендуется тактильный контакт кожи живота ребенка с кожей живота матери. Положительное действие такой «процедуры» обуславливается тепловым воздействием.

Возможно использование теплых пеленок, при этом не рекомендуется использование грелок, особенно электрических, во избежание термических ожогов.

Также можно облегчить пассаж газов и кала при помощи газоотводной трубки.

*Впервые опубликовано в журнале «Земский врач», 3/2010, с. 38-39.*





# симетикон® **Эспумизан® 40** для детей

Спокоен малыш-счастлива мама,  
Когда есть эмульсия Эспумизана!



- От избыточного газообразования
- От колик и вздутия живота

#### Показания к применению

- младенческая колика
- вздутие живота, метеоризм, диспепсия
- подготовка к диагностическим исследованиям в области брюшной полости
- в качестве пеногасителя при отравлении тензидами

#### Способ применения и дозы

Возраст	Дозировка	Частота приема
Дети грудного и младшего возраста	1 мерная ложка	Во время каждого кормления из бутылочки или до или после каждого грудного кормления
Дети от 1 до 6 лет	1 мерная ложка	3-5 раз в день
Дети от 6 до 14 лет	1-2 мерные ложки	3-5 раз в день
Подростки и взрослые	2 мерные ложки	3-5 раз в день

Перед употреблением препарат необходимо взбалтывать

#### Противопоказания

повышенная чувствительность на один из компонентов препарата.

#### Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК,  
Г.Алматы, ул.Луганского №54, коттедж №2  
Телефон: +7 727 2446183, 2446184, 2446185  
Факс: +7 727 2446180

Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.



# Ингаляционная терапия бронхолегочной дисплазии



Овсянников Д.Ю.

Российский университет дружбы народов, г. Москва

**Ингаляционная терапия играет важную роль в лечении различных заболеваний легких у детей, таких как бронхиальная астма, бронхиты, муковисцидоз. В настоящее время небулайзеры получили широкое использование и у новорожденных детей, прежде всего для профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии (БЛД). Для ингаляций у новорожденных предпочтение отдается компрессионным небулайзерам, хотя не менее эффективен может быть дозирующий ингалятор, подключенный в дыхательный контур через спейсер.**

## Небулайзеры

**Компрессионные (струйные) небулайзеры** (от лат. nebula – туман, облако) (КН) – ингаляторы, которые генерируют аэрозольное облако, состоящее из микрочастиц ингалируемого раствора. Работа КН основана на том, что воздух из компресса проходит через узкое отверстие (Вентури) в камеру небулайзера. В результате низкого давления жидкость засасывается из резервуара в камеру и разбивается на мелкие частицы (первичный аэрозоль), из которых затем при встрече с заслонкой образуются ингалируемые ультрамелкие частицы (вторичный аэрозоль). В зависимости от технических характеристик КН подразделяются на конвенционные (обычные), наиболее широко используемые, с постоянным выходом аэрозоля (Бореал, Дельфин, Омрон, Pari Boy), небулайзеры, активируемые вдохом (Pari LC Plus, Venstream) и дозиметрические небулайзеры, синхронизированные с дыханием (Halolite). Ингаляции у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проводятся через подклю-

чение КН в дыхательный контур. Рандомизированные исследования (РИ) показали, что кратковременное введение лекарственных препаратов через небулайзер, подсоединенный к Y-образному коннектору и интубационной трубке, в небольшой мере влияет на аккумуляцию  $\text{CO}_2$ , что не является клинически значимым [1].

Важной характеристикой КН, которую необходимо учитывать при их выборе и выборе режима ингаляций, является размер частиц генерируемого аэрозоля. Частицы размером более 10 мкм осаждаются в ротоглотке, 5–10 мкм – в ротоглотке, гортани и трахее, 2–5 мкм – в нижних дыхательных путях, 0,5–2 мкм – в альвеолах, менее 0,5 мкм – не осаждаются в легких. Таким образом, для терапии заболеваний новорожденных необходимы ингаляторы, генерирующие аэрозоль с частицами 0,5–5 мкм. Размер частиц может регулироваться как различными режимами (насадками) в 1 небулайзере, так и различаться в разных небулайзерах.

**Преимуществами КН**, в отличие от других средств достав-

ки лекарственных препаратов в респираторный тракт, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, возможность включения в контур искусственной вентиляции легких (ИВЛ), отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля. К клиническим преимуществам небулайзерной терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных условиях (в последнем случае уменьшается вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата. Недостатками КН могут быть шум при использовании, возможность микробной контаминации, значительная продолжительность ингаляции, которая определяется скоростью подачи газа и объемом ингалируемого раствора

Таблица. Лекарственные средства ингаляционной терапии у новорожденных

Группа	Препарат	Дозировка
β <sub>2</sub> -агонист	Сальбутамол, раствор для ингаляций 2,5 мг/2,5 мл	0,1–0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер
	Сальбутамол, дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза – 100 мкг	По 1 ингаляции каждые 6–8 часов в день через спейсер (аэроочамбер)
М-холинолитик	Ипратропия бромид (атровент), раствор для ингаляций 250 мкг/1 мл	75–175 мкг каждые 6–8 часов через небулайзер
	Ипратропия бромид (атровент), дозированный аэрозольный ингалятор 1 доза – 20 мкг	По 1 дозе каждые 6–8 часов через спейсер (аэроочамбер)
β <sub>2</sub> -агонист + М-холинолитик	Беродуал, раствор для ингаляций В 1 мл (20 кап.) – фенотерола гидробромида 500 мкг, ипратропия бромида 250 мкг	50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропия бромида на 1 кг массы тела (1 капля на кг) каждые 6–8 часов через небулайзер
	Беродуал Н, дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе – фенотерола гидробромида 50 мкг, ипратропия бромида 21 мкг	По 1 дозе каждые 6–8 часов через спейсер (аэроочамбер)
Ингаляционный глюкокортикостероид	Будесонид (Пульмикорт), раствор для ингаляций Небулы по 2 мл, в 1 мл – 500 мкг или 250 мкг	400–500 мкг/сут. в 1–2 введения через небулайзер
	Беклометазон, дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе – 50 мкг	По 1 дозе каждые 12 часов через спейсер (аэроочамбер)
	Флутиказон (Фликсотид) дозированный аэрозольный ингалятор В 1 дозе – 50 мкг	По 2 дозы каждые 12 часов через спейсер (аэроочамбер)

(нецелесообразно использование менее или более рекомендуемого инструкцией объема). Стандартные КН при скорости подачи газа 6–8 л/мин. доставляют 2 мл раствора за 5–10 мин.

#### Правила использования КН:

младенцам ингаляции проводятся в положении лежа на руках у матери или в кроватке, при этом желательно использовать переходник, удерживающий маску вертикально (предусмотрен к комплексу КН Cirrus™, HOT TOP, Pari Boy),

- ❖ перед ингаляцией необходимо проверить срок годности препарата, помыть руки,
- ❖ использовать в качестве растворителя стерильный физиологический раствор, для заправки ингаляционного раствора – стерильные шприцы и иглы,
- ❖ рекомендуемый объем наполнения небулайзера – 2–4 мл (определяется маркой небулайзера), это сокращает

время ингаляции,

- ❖ для ингаляции используется маска, при ингаляции стероидов маска должна максимально прилежать к лицу для ограничения контакта лекарств с глазами, возможна ингаляция в кислородную палатку,
- ❖ продолжать ингаляцию до тех пор, пока в камере небулайзера остается жидкость, т.к. концентрация препарата в конце ингаляции выше,
- ❖ после ингаляции стероидов необходимо обработать водой рот, попить воды, умыться.

После ингаляции небулайзер промывают чистой, по возможности, стерильной водой, высушивают. Частое промывание небулайзера необходимо для предотвращения кристаллизации препаратов и бактериального загрязнения. Проводится дезинфек-

ция. При использовании небулайзера несколькими пациентами необходимо стерилизовать небулайзер после каждого пациента.

#### Препараты для ингаляционной терапии БЛД и их применение

Препараты для ингаляционной терапии, применяемые у новорожденных и старших детей с БЛД, включают в себя следующие группы препаратов:

- ❖ физиологический раствор (0,9% раствор NaCl),
- ❖ бронхолитики (β<sub>2</sub>-агонисты – сальбутамол; М-холинолитики – ипратропиум бромид; комплексный препарат – БЕРОДУАЛ),
- ❖ глюкокортикостероиды (будесонид),
- ❖ муколитики (амброксол, ацетилцистеин, дорназа альфа),
- ❖ диуретики (фуросемид).

В таблице представлены основные сведения о дозах и частоте

назначения ингаляционных лекарственных препаратов, применяемых у новорожденных.

### Бронхолитики

Ингалируемые  $\beta_2$ -агонисты и М-холинолитики, обладая синергичным действием, могут у детей с БЛД временно улучшать функцию легких и газов крови, при назначении в первые 14 дней жизни [2]. У детей с БЛД перибронхиальные гладкие мышцы гипертрофированы, что лежит в основе положительного эффекта от введения бронходилататоров. Результаты РИ, проведенного В. Yuskel с соавт. (1990), позволяют предположить, что ингалируемые бронходилататоры помогают у недоношенных детей, если они используются при наличии симптомов бронхиальной обструкции, но не имеют никаких преимуществ при рутинном использовании [3]. Небольшое РИ по сравнению действия сальбутамола и ипратропиума бромида у вентилятор-зависимых младенцев с БЛД еще в 1987 г. показало их одинаковую эффективность как бронходилататоров, приводящих к уменьшению резистентности дыхательных путей; авторы предлагали использовать данные препараты для снятия приступов бронхиальной обструкции у новорожденных на ИВЛ [4]. Отечественное РИ эффективности БЕРОДУАЛА у детей с БЛД показало, что у детей с БЛД в неонатальном периоде отмечен положительный эффект после ингаляционного введения (через интубационную трубку на фоне ИВЛ или через небулайзер) сальбутамола и БЕРОДУАЛА. После ингаляции регистрировали достоверное увеличение  $\text{PaO}_2$  крови, легочного комплайенса, снижение частоты дыхания и проявлений бронхообструкции, быстрое улучшение бронхиальной проходимости (уже через 15 минут после ингаляции). В целом комплексный препарат БЕРОДУАЛ был более эффективен, кроме того, на фоне его применения наблюдалось снижение симптомов

гипервозбудимости со стороны нервной системы, реже развивалась тахикардия. Бронходилатирующее действие эуфиллина по сравнению с ингаляционной терапией было выражено меньше, развивалось значительно позднее (через 8 часов), сопровождалось частым развитием побочных эффектов (тахикардия, гипервозбудимость) [5]. Существует доказанное подтверждение, что данные препараты имеют полезные кратковременные эффекты и эффективны также у вентилятор-зависимых недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС) [6].

Таким образом, ингаляционные бронхолитики следует назначать только детям с БЛД, имеющим клинические признаки бронхообструктивного синдрома, а БЕРОДУАЛ является препаратом выбора ингаляционной терапии бронхообструктивного синдрома у новорожденных. Предпочтение включения именно БЕРОДУАЛА в комплекс лечения БЛД обусловлено влиянием М-холинолитика ипратропиума бромида, входящего в состав БЕРОДУАЛА, на единственный обратимый компонент бронхообструкции при данном заболевании – отек слизистой оболочки, большим, по сравнению с  $\beta_2$ -агонистами, влиянием на бронхи среднего и крупного калибра и меньшим влиянием на ЦНС. У некоторых детей мускулатура бронхов играет важную роль в поддержании проходимости бронхов, поэтому применение бронходилататоров, включая также метилксантины, делает течение заболевания более тяжелым. Это относится к пациентам с бронхомаляцией. При использовании  $\beta_2$ -агонистов возможен дилатационный эффект на легочные сосуды и увеличение легочного кровотока, что будет усиливать перфузионно-вентиляционные несоответствия и гипоксемию. В связи с этим использование бронходилататоров, особенно длительное, должно подтверждаться клинической эффективностью.

БЕРОДУАЛ относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД. Его назначение возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. В 0,1 мл (2 капли) БЕРОДУАЛА содержится 50 мкг фенотерола гидробромида, 25 мкг ипратропиума бромида. Дозировка: 1 кап./кг на ингаляцию растворяется в 2 мл 0,9% раствора NaCl. Ингаляции проводятся с помощью компрессорного небулайзера каждые 6–8 часов, только при клинически значимом БОС коротким курсом или ситуационно.

Побочные эффекты  $\beta_2$ -агонистов следующие: гипокалиемия, гипергликемия, тахикардия, сердечная аритмия, снижение диастолического и повышение систолического давления, возможны кожные реакции (сыпь, ангионевротический отек языка, губ и лица), при попадании в глаза – мидриаз, гиперемия конъюнктивы, тремор, возбуждение. В связи со способностью сальбутамола вызывать гипокалиемию данный препарат может использоваться для лечения гиперкалиемии. Гипокалиемия, связанная с назначением  $\beta_2$ -агонистов, может быть усилена при одновременном назначении эуфиллина, стероидов и диуретиков. Побочные эффекты М-холинолитиков включают в себя тахикардию, снижение моторики кишечника, секреторной функции легких, тремор.

Серьезной проблемой у детей с БЛД являются вирус-индуцированные обострения заболевания, чаще всего вызываемые респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) – бронхолиты [7]. Руководство Американской академии педиатрии по бронхолитам рекомендует провести терапевтический тест с помощью бронходилататора (сальбутамола) у детей с бронхолитом. Использование препарата должно быть продолжено только в том случае, если регистрируется четкая клиническая реакция [8]. Некоторые ис-



следования, проведенные у детей, страдающих бронхиолитом, выявили улучшение в клинических показателях и насыщения крови кислородом (сатурации)  $\text{SatO}_2$  сразу же после приема салбутамола [9, 10]. Несмотря на то, что не существует доказательств эффективности бронходилататоров, на основании клинического опыта можно предположить, что в некоторых случаях лечение детей посредством бронходилататора может быть эффективным. Таким образом, рекомендуется провести пробное лечение с использованием бронходилататоров, объективно проверить реакцию на лечение (оценка одышки, частоты дыхания и  $\text{SatO}_2$ ) и продолжить лечение бронходилататором только в том случае, если будет зарегистрирована клиническая эффективность. Данная рекомендация относится к терапии обострения БЛД [11].

### Глюкокортикостероиды

Мета-анализ 8 РИ недоношенных с низкой массой тела в первые 14 дней жизни, получавших беклометазон с целью профилактики БЛД, не нашел достаточно объективных положительных эффектов. Вместе с тем, назначение данного ингаляционного кортикостероида (ИКС) уменьшало потребность в системных кортикостероидах, что может предполагать осязаемую долгосрочную пользу [12]. Другой анализ 5 РИ, сравнивавших эффективность назначения ИКС и системных стероидов, на такой же когорте недоношенных младенцев с весом менее 1500 г и возрастом менее 32 недель гестации, кислородзависимых после 14 дней жизни, пришел к следующим выводам: 1) нет доказательств того, что ИКС имеют преимущество перед системным назначением препаратов глюкокортикостероидов при управлении вентилируемыми детьми; 2) ИКС могут вызывать и системные побочные эффекты, хотя реже, чем системное применение глюкокортикостероидов;

3) отдаленные неврологические последствия неонатального применения ИКС не изучены; 4) рутинного профилактического применения ИКС не должно быть; 5) кортикостероиды для лечения БЛД обычно следует рассматривать с 2-х-недельного возраста [13]. До настоящего времени нет данных о том, что использование ИКС у детей с формирующейся или сформированной БЛД снижает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты симптомов или улучшает исходы. Вместе с тем, оно может ускорять экстубацию у некоторых пациентов [11]. Получены доказательства, что длительное назначение будесонида (пульмикорта) в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии детям с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, уменьшает выраженность симптомов дыхательной недостаточности, модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести [14]. Вместе с тем настораживают данные о торможении альвеоляризации при использовании будесонида у детей грудного возраста, что может быть особенно опасно у недоношенных. Необходимы дальнейшие исследования по оценке соотношения эффективности/безопасность ингаляционного применения стероидов для профилактики и лечения БЛД у недоношенных детей.

Будесонид (пульмикорт) относится к препаратам «off-label» у новорожденных, в инструкции нет такого показания к применению, как БЛД, разрешен у детей в возрасте старше 6 месяцев. Его назначение младенцам с БЛД возможно решением консилиума с информированного согласия родителей. Вопрос о назначении будесонида может рассматриваться только в следующих клинических ситуациях: 1) только у детей с тяжелой БЛД, т.е. находящихся/ находившихся на ИВЛ

в 36 недель постконцептуального возраста или в 56 дней жизни (в зависимости от гестационного возраста при рождении); 2) с классической формой БЛД; 3) при наличии респираторных симптомов (одышка, хрипы); 4) при осложнении БЛД легочной гипертензией; 5) при отсутствии пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции; 6) при развитии у ребенка с БЛД бронхиальной астмы, облитерирующего бронхиолита. Ингаляционные стероиды нельзя назначать детям с легкой БЛД, ее «новой» формой, при отсутствии симптомов поражения респираторного тракта, в том числе во время ОРЗ.

Длительность назначения ингаляционных кортикостероидов – от 3 дней до 2 недель, возможно дольше. При назначении ингаляционных стероидов в качестве базисной терапии ее продолжительность должна составлять не менее 3 месяцев, при этом необходим ежемесячный осмотр врача-пульмонолога. Доза будесонида (пульмикорта, суспензии для небулайзера) составляет 400–500 мкг/сут. Для ингаляций должны использоваться компрессорные или мембранные небулайзеры, в ультразвуковых небулайзерах будесонид (пульмикорт) разрушается. При одновременном назначении ингаляций бронхолитиков и ИКС ингаляция последними проводится через 10–20 мин. после ингаляции бронхолитика при хорошей переносимости ингаляции и симптомах бронхиальной обструкции. В противном случае возможна одновременная ингаляция ИКС и бронхолитиками. Отмена будесонида при длительном (более 3 недель) использовании происходит постепенно. После ингаляции пульмикорта необходима обработка полости рта, кожи под маской небулайзера (физиологическим раствором, умывание).

Эффективность ингаляционных стероидов при остром бронхиолите не доказана, их назначение не рекомендуется [8].

### Другие препараты

Физиологический раствор NaCl является основой всех жидкостных ингаляций, обладая самостоятельным муколитическим действием.

Возможно применение фуросемида у детей с БЛД через небулайзер (1 мг/кг внутривенного препарата, растворенного в 2 мл 0,9% раствора NaCl, каждые 6 ч.) [15]. В данном случае положительный эффект фуросемида можно объяснить не только увеличением диуреза. Вероятно, данный препарат оказывает непосредственное влияние на жидкостный баланс легких, при котором претерпевают изменения локальные транспортные механизмы или тонус легочных сосудов [16]. Это приводит к улучшению растяжимости легких и дыхательного объема без влияния на функции почек.

Муколитики для ингаляций у новорожденных используют давно, хотя доказательств их эффективности, за исключением дорназы альфа, при этом способе доставки не получено. Последняя может использоваться при терапии ателектазов у новорожденных.

В КН, как у новорожденных, так и у детей более старшего возраста, не используются нестерильные растворы, включая щелочные, антигистаминные препараты, эуфиллин, преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон для парентерального введения, травяные сборы, эфирные масла, мирамистин.

### Заключение

Таким образом, ингаляционная терапия с помощью КН зарекомендовала себя как высокоэффектив-

ная у новорожденных детей, на фоне проведения у них респираторной поддержки для лечения БЛД. На основании результатов РИ только две группы лекарственных препаратов и их комбинации могут применяться у новорожденных детей при ее проведении: бронхолитики и ингаляционные кортикостероиды. В отношении первой группы препаратов получены свидетельства их высокой эффективности и безопасности у новорожденных детей. Препаратом выбора среди бронхолитиков у новорожденных является БЕРОДУАЛ. Применение БЕРОДУАЛА сопровождается нормализацией газового состава крови, быстрым улучшением бронхиальной проходимости и механики дыхания, при этом побочные эффекты выражены минимально.

### Список литературы

1. Lugo R.A., Keenan J., Salyer J.M. Accumulation of CO<sub>2</sub> in reservoir devices during simulated neonatal mechanical ventilation. // *Pediatr. Pulmonol.* – 2000. – V.30. – N6. – P.470–475.
2. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – 23. – CD003214.
3. Yuksel B., Greenough A., Maconachie I. Effective bronchodilator therapy by a simple spacer device in preterm infants in the first two years of life. // *Arch. Dis. Child.* – 1990. – 65. – P.782–785.
4. Wilkie R.A., Bryan M.H. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. // *J. Pediatr.* – 1987. – V.111. – N.2. – P.278–282.
5. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. – М.: Гэотар-Мед, 2004. – С.177–190.
6. Lee H., Arnon S., Silverman M. Bronchodilator aerosol administered by metered dose inhaler and spacer in subacute neonatal respiratory distress syndrome. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 1994. – V.70. – N.3. – P.218–222.
7. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Рюмина И.И. и др. Нозокомиальный респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей: особенности течения, лечение и профилактика в реальной клинической практике. // *Вестник РАМН.* 2013. – №11. – С.54–59.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. // *Pediatrics.* – 2006. – V.118. – P.1774–1793.
9. Schweich P.J., Hurt T.L., Walkley E.I., et al. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. // *Pediatr. Emerg. Care.* – 1992. – V.8. – P.184–188.
10. Schuh S., Canny G., Reisman J.J., et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. // *J. Pediatr.* – 1990. – V.117. – P.633–637.
11. Овсянников Д.Ю., Антонов А.Г., Ионов О.В. и др. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии. // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* – 2014. – №1 (3). – С.161–175.
12. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., Shah V.S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. // *Cochrane review in The Cochrane Library 2003, Issue 3.*
13. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L., Dunn M.S. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. // *Cochrane review in The Cochrane Library 2003, Issue 3.*
14. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А. Клинико-фармакоэкономический анализ терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. // *Российский педиатрический журнал.* – 2008. – №4. – С.10–16.
15. Шабалов Н.П. Современная терапия в неонатологии: Справочник. – М., 2000. – 262 с.
16. Thomas W., Speer C.O. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkd.* – 2005. – V.153. – P.211–219.

Сведения об авторе:

Овсянников Дмитрий Юрьевич, зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, д.м.н.

# Микробиоценоз кишечника у детей: современные представления



Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А.  
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования  
Минздрава РФ, г. Москва

Микробиота кишечника представляет собой сложное сообщество микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина [1]. Состояние кишечной микробиоты оказывает большое влияние на жизнедеятельность растущего детского организма, особенно в период транзиторной иммунологической и ферментативной незрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Нормальная кишечная микрофлора принимает активное участие в процессах переваривания и всасывания пищевых веществ. Нерасщепленные в тонкой кишке белки, жиры, углеводы под воздействием микрофлоры толстой кишки подвергаются ферментативному гидролизу. Образующиеся при этом продукты всасываются кишечной стенкой и являются полноценным пластическим и энергетическим материалом для метаболических процессов организма. У новорожденных и детей грудного возраста микрофлора кишечника облегчает гидролиз казеина, синтезируя фосфопротеинфосфатазу, а также способствует утилизации молочного сахара, подвергая его расщеплению  $\beta$ -галактозидазой. Образующиеся при бактериальном гидролизе конечные продукты распада белков и аминокислот (индол, скатол, фенол) активизируют кишечную перистальтику и стимулируют нормальное продвижение по кишечнику каловых масс [2].

Представители кишечной микробиоты принимают участие в жировом и пигментном обмене. Под действием нормальной микрофлоры толстой кишки прямой билирубин (диглюкуронид билирубина) трансформируется в уробилиноген. При количественных или качественных изменениях микробного пейзажа кишечника выделенный с желчью прямой билирубин подвергается ферментативному воздействию  $\beta$ -глюкуронидазой кишечной стенки с образованием токсичного неконъюгированного (непрямого) билирубина. Последний, всасываясь в кишечнике, поступает в кровоток и может увеличивать интоксикацию при желтухе, особенно у новорожденных при еще функционирующем венозном (аранциевом) протоке. Микрофлора кишечника активно участвует в обмене холина, желчных и жирных кислот с образованием дезоксихолевой кислоты, копростерина и других продуктов метаболизма. Образовавшиеся продукты бактериальной ферментации способствуют нормальной эвакуации кишечного содержимого. Доказано влияние кишечного микробиоценоза на процессы всасывания кальция и железа, синтез многих витаминов (никотиновой и фолиевой кислот, тиамина, биотина, цианкобаламина, витаминов К, С),

усвоение витаминов D и E, поступивших в организм с пищей [2].

Кишечной микробиоте принадлежит ведущее значение в формировании колонизационной резистентности ЖКТ. В процессе жизнедеятельности представителей кишечной микробиоты продуцируются органические кислоты (молочная, уксусная, муравьиная, пропионовая, масляная), которые способствуют подкислению химуса, препятствуя размножению патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике. Синтезируемые микрофлорой кишечника различные антибиотикоподобные вещества (бактериоцины) оказывают непосредственное бактерицидное или бактериостатическое воздействие на болезнетворные микроорганизмы. Препятствуя пролиферации патогенных, гнилостных и газообразующих бактерий, микрофлора кишечника предупреждает синтез аммиака, аминов, фенола, двуокиси серы, крезола и других токсических продуктов жизнедеятельности. Одновременно с формированием колонизационной резистентности ЖКТ представители микробиоты оказывают антигенное раздражение на слизистые, потенцируют созревание механизмов общего и локального иммунитета [2, 3].



**Становление и развитие экосистемы ЖКТ** начинается с момента рождения и продолжается в течение первых лет жизни ребенка. На формирование кишечной микробиоты оказывает влияние множество разных факторов, ведущим из которых является характер вскармливания младенца.

Роль грудного вскармливания в становлении полноценного микробиоценоза ЖКТ поистине уникальна. Пребиотические свойства женского молока реализуются благодаря наличию в его составе  $\beta$ -лактозы и олигосахаридов, способных стимулировать рост нормальной микрофлоры кишечника. Большая часть  $\beta$ -лактозы успевает дойти до толстой кишки, не подвергшись гидролизу  $\beta$ -галактозидазой энтероцитов. Благодаря этому создаются оптимальные условия для жизнедеятельности нормальной микрофлоры, поскольку  $\beta$ -лактоза является отличной питательной средой для бифидо- и лактобактерий, а также кишечной палочки. При гидролизе  $\beta$ -лактозы нормальной кишечной флорой образуются молочная, уксусная и муравьиная кислоты, которые, в свою очередь, подавляют развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

**Становление и развитие желудочно-кишечной экосистемы начинается с момента рождения и продолжается по мере взросления ребенка.**

Выделяют 3 фазы заселения пищеварительного тракта у новорожденного:

- ❖ 1-я – асептическая, продолжительность 10–20 ч.;
- ❖ 2-я – заселение микроорганизмами, продолжительность 2–4 сут.;
- ❖ 3-я – стабилизация микрофлоры с последующим преобладанием бифидобактерий.

В первые часы и дни кишечник новорожденного заселяется микрококками, стафилококками, энтерококками, клостридиями. Затем появляются кишечные палочки, лакто- и бифидобактерии. Позднее бифидобактерии становятся доминирующей флорой, что является одним из клинических критериев «физиологического заселения» кишечника новорожденного. При воздействии разных неблагоприятных факторов формирование микробиоты кишечника новорожденного может нарушаться. Патологическое течение беременности может привести к нарушению внутриутробного формиро-

вания рецепторов к «родственным» микроорганизмам на слизистой оболочке кишечника плода. Негативное влияние на становление микробного биоценоза кишечника у младенца могут оказать хронические очаги инфекции у матери, внутриутробное инфицирование, раннее и родовое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий, а также рождение ребенка путем кесарева сечения, при котором нарушается естественный процесс колонизации кишечника младенца микрофлорой родовых путей матери (см. таблицу).

С целью профилактики возможных нарушений формирования микробиоты кишечника у младенцев из группы риска в настоящее время применяются биологически активные вещества, подразделяющиеся на диетические добавки, функциональное питание, пробиотики, пребиотики, синбиотики, бактериофаги и биотерапевтические агенты.

Впервые термин «**пробиотик**» был предложен D. Lilly и R. Stilwell в 1965 г. как антоним антибиотика для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких-либо микроорганизмов. В 1971 г. A. Sperti тем же термином обозначал разные тканевые экстракты, оказывающие стимулирующее действие на рост микроорганизмов. Последующие достижения позволили внести изменения в первоначальное определение пробиотиков. В 1974 г. R. Parker использовал термин «пробиотики» для обозначения микробных препаратов, обладающих способностью регулировать микробную экологию кишечника. По его определению пробиотики – это микроорганизмы или их компоненты, способные поддерживать баланс кишечной микрофлоры. Позднее R. Fuller назвал пробиотиками любые препараты из живых микроорганизмов, оказывающие при введении в организм хозяина благотворный эффект за счет коррекции кишечной микрофлоры. В настоящее время, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотиками являются живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье человека [24].

Для достижения положительного эффекта на состояние здоровья человека пробиотики должны обладать рядом неотъемлемых характеристик, к которым относятся следующие:

Таблица. Факторы, оказывающие негативное влияние на формирование микробиоценоза кишечника новорожденного

Пренатальные	Интранатальные	Постнатальные
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез Отягощенное течение беременности (гестозы, пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания гениталий)	Преждевременные роды Кесарево сечение Оценка по Апгар менее 5 баллов Инфекция матери в родах Безводный промежуток более 6 ч. Акушерские вмешательства в родах	Недоношенность Реанимация Позднее прикладывание к груди Искусственное вскармливание Раздельное пребывание матери и ребенка Поздняя выписка из роддома

- ❖ наличие стабильных характеристик и четкой биологической, биохимической и генетической маркировки;
- ❖ высокая скорость роста и размножения в условиях, близким таковым в кишечном тракте;
- ❖ наличие колонизационного потенциала, т.е. способности сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного действия (устойчивость к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым индигенной микрофлорой; хорошая адгезия к эпителию слизистых оболочек);
- ❖ наличие полезного воздействия на организм хозяина, подтвержденного лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- ❖ минимальная способность к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма; при введении в больших количествах;
- ❖ отсутствие побочных эффектов при длительном использовании.

К наиболее изученным и часто применяемым в настоящее время пробиотикам относятся *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *L. reuteri*, *Saccharomyces boulardii*. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали клиническую эффективность всех указанных пробиотических культур при разных состояниях у детей, при этом к наиболее изученным штаммам можно отнести *B. lactis*, который уже в 1991 г. был впервые введен в состав детских молочных смесей и с тех пор продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, в том числе в наиболее уязвимой группе пациентов первого года жизни.

**Бифидобактерии** представляют собой грамположительные неподвижные неспорообразующие палочки, обнаруживаемые в ЖКТ как людей, так и животных. Данные микроорганизмы соответствуют всем общепринятым критериям, позволяющим рассматривать их в качестве пробиотиков. При включении в состав пищевых продуктов они сохраняют свою жизнеспособность на протяжении пищеварительного тракта, в том числе при pH 3,5 [25]. В отличие от многих других пробиотиков бифидобактерии сохраняют жизнеспособность в среде с низким содержанием кислорода и остаются стабильными в процессе промышленной переработки, что определяет возможность их включения в состав пищевых продуктов [26].

Благодаря использованию современных лабораторных технологий были определены отдельные штаммы бифидобактерий. В соответствии с методиками идентификации, применявшимися ранее, штамм *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12 был первоначально отнесен к видам *B. bifidum*. Однако впоследствии детальный анализ генома позволил так-

сономистам отнести данный штамм к новому виду микроорганизмов под названием *B. animalis* в качестве отдельного подвида «*lactis*». Таким образом, *B. animalis* subsp. *lactis* является текущей таксономической позицией данного штамма на сегодняшний день.

Результаты многочисленных исследований, проведенных с использованием штамма *B. animalis* subsp. *lactis*, продемонстрировали его безопасность, хорошую переносимость и клиническую эффективность у детей с периода новорожденности.

В 1998 г. P. Kirjavainen и соавт. (1998 г.) провели оценку способности ряда пробиотических штаммов адгезироваться к кишечной слизи, изолированной из каловых масс человека. В ходе исследования были изучены штаммы *B. animalis* subsp. *lactis*, *L. crispatus* M247, *L. crispatus* Mu5, LGG (ATCC 53103), *L. johnsonii* LJ-1, *L. paracasei* F19 и *L. salivarius* LM2-118. Максимальную способность к связыванию с кишечной слизью продемонстрировали LGG и *B. animalis* subsp. *lactis* (показатели адгезии составили 44,1–46,0% и 23,2–29,8% соответственно), в то время как аналогичные показатели для других штаммов были существенно ниже: для *L. johnsonii* – 9,4–14,4%, *L. salivarius* – 2,5–7,7%, *L. crispatus* – 1,5–2,1%. Обращала на себя внимание стабильность показателей адгезии штаммов LGG и *B. animalis* subsp. *lactis* как у детей, так и взрослых, что указывает на высокую вероятность достижения терапевтического результата у лиц разных возрастных групп [27].

Высокая способность к адгезии в слизистой кишечника определяет высокий колонизационный потенциал штамма *B. animalis* subsp. *lactis*. Многочисленными исследованиями было подтверждено, что на фоне применения *B. animalis* в кишечнике младенцев увеличивается количество бифидобактерий. Наряду с положительными сдвигами в составе микробиоценоза штамм способствует снижению pH кала и повышению содержания короткоцепочечных жирных кислот, что указывает не только на то, что *B. animalis* сохраняет свою жизнеспособность при прохождении верхних отделов ЖКТ, но и принимает участие в процессах метаболизма [28].

При использовании *B. lactis* у младенцев и детей раннего возраста были отмечены благоприятные клинические эффекты, связанные с активацией местного иммунитета ЖКТ. В недавнем исследовании H. Holscher (2012 г.) 172 младенца в возрасте 6 нед. были рандомизированно распределены на 3 группы в зависимости от характера вскармливания: дети 1-й группы получали частично гидролизованную смесь, обогащенную BB12 (10<sup>6</sup> КОЕ/г); 2-й – были на вскармливании аналогичной смесью без пробиотиков; младенцы 3-й группы находились на исключительно грудном вскармливании. В ходе наблюдения за детьми исследователями производилась оценка уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А кала, а также специфических поствакцинальных

IgA к вирусу полиомиелита и ротавирусу. Было отмечено, что вскармливание смесью с пробиотиками приводило к достоверному увеличению уровня sIgA кала по сравнению с контрольной группой. Концентрация антител к вирусу полиомиелита была достоверно выше у всех младенцев, получавших обогащенную смесь, в то время как уровень антиротавирусных антител был выше среди младенцев основной группы, рожденных путем кесарева сечения [29].

В исследовании S. Rautava (2006 г.) была проведена оценка воздействия *B. lactis* и *Streptococcus thermophilus* на становление иммунной системы слизистой ЖКТ у детей, находившихся на искусственном вскармливании. Младенцы в возрасте 2 мес. были рандомизированы на 2 группы в зависимости от характера получаемой смеси. В возрасте 1 года в группе детей, вскармливаемых смесью с пробиотиками, в сыворотке крови отмечалось достоверно более высокое количество клеток, секретирующих специфические IgA к коровьему молоку, в сочетании с более высокой концентрацией растворимого рецептора sCD4 [30].

В исследовании E. Isolauri (2000 г.) были продемонстрированы благоприятные эффекты штамма *B. lactis* при атопическом дерматите у детей первого года жизни. Младенцы с развитием экземы в период исключительно грудного вскармливания были переведены на вскармливание высокогидролизованной смесью с добавлением *L. rhamnosus* или *B. lactis* либо такой же смесью без пробиотиков. Через 6 мес. у детей, получавших обогащенные смеси, было отмечено достоверное улучшение состояния кожи в соответствии со шкалой SCORAD параллельно с повышением сывороточного уровня трансформирующего ростового фактора  $\beta_1$ , участвующего в подавлении воспалительной реакции путем выработки IgA и индукции толерантности к антигенам, и снижением sCD4, маркера стимуляции Т-лимфоцитов [31].

Выраженный положительный эффект *B. lactis* был подтвержден в плане снижения частоты возникновения и продолжительности инфекционной и антибиотикоассоциированной диареи у младенцев и детей раннего возраста. J. Chouaqui и соавт. (2004 г.) было проведено многоцентровое исследование, направленное на изучение эффективности молочной смеси, содержащей *B. animalis* subsp *lactis* BB-12, в профилактике острой диареи у младенцев, проживающих в условиях детских домов. В ходе исследования 90 здоровых детей ежедневно получали либо обогащенную, либо стандартную смесь в течение около 4,5 мес. Результаты наблюдения за младенцами продемонстрировали, что в группе детей, получавших пробиотики в составе смеси, коэффициент суточной вероятности и относительный риск развития диареи, а также ее продолжительности в пересчете на одного ребенка были

достоверно меньше, чем в контрольной группе [32]. Аналогичные данные были получены годом позже Z. Weizman и соавт. (2005 г.). В работе принял участие 201 ребенок, посещающий дошкольные учреждения. Результаты исследования указали на то, что у детей, получавших молочную смесь, обогащенную *B. lactis*, было выявлено достоверное снижение продолжительности диареи и частоты ее возникновения по сравнению с контрольной группой [33].

В 2005 г. N. Corra и соавт. опубликованы результаты клинического исследования, направленного на изучение профилактического эффекта молочной смеси, обогащенной пробиотиками, в профилактике антибиотикоассоциированной диареи у детей грудного возраста. Включенные в данное исследование дети в возрасте 6–36 мес. были рандомизированно распределены на 2 группы: дети 1-й группы с момента начала антибактериальной терапии получали молочную смесь, содержащую *B. lactis* и *S. thermophilus*; 2-й группы – вскармливались стандартной смесью. Результаты исследования продемонстрировали значимую разницу в частоте развития антибиотикоассоциированной диареи между группами: диарея возникла у 13 (16%) из 80 младенцев основной группы, и 24 (31%) из 77 контрольной. Таким образом, прием пробиотиков позволил снизить риск развития заболевания на 48% [34].

Способность *B. animalis* subsp *lactis* BB-12 оказывать положительное влияние на становление местного иммунитета ЖКТ и препятствовать колонизации слизистой патогенными микроорганизмами послужило основанием исследования возможности применения данного штамма для профилактики развития некротизирующего энтероколита в группе недоношенных детей. В исследовании E. Stratiki (2006 г.) было установлено, что через 4 нед. после введения смеси, обогащенной *B. lactis*, у младенцев было отмечено достоверное снижение абсорбции лактулозы по сравнению с детьми контрольной группы. Полученные результаты свидетельствуют об оптимизации проницаемости слизистой оболочки кишечника, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению бактериальной транслокации в данной группе пациентов [35]. Результаты исследования R. Mohan и соавт. (2006 г.) с участием 69 недоношенных младенцев продемонстрировали, что в кале детей на фоне вскармливания смесью, обогащенной *B. lactis*, отмечалось достоверно более высокое содержание бифидобактерий и sIgA в сочетании со снижением калпротектина, являющегося маркером воспалительного процесса [36]. Сотрудниками кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» в 2011 г. было проведено исследование, посвященное оценке эффективности препарата, содержащего в своем составе *B. lactis*, в комплексной терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей в возрасте 3–7 лет. Полученные результаты продемонстрировали, что использование пробиотика в комплексной терапии



способствовало более быстрому восстановлению частоты и консистенции стула, обеспечивало более быстрое купирование диспепсического и абдоминального болевого синдрома и нормализацию аппетита [37]. В 2010 г. группой исследователей под руководством Н. Szajewska были проанализированы результаты четырех рандомизированных контролируемых исследований, посвященных эффективности *B. lactis* в профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных младенцев. Несмотря на то что результаты мета-анализа не установили достоверного профилактического эффекта данного штамма в отношении развития некротического энтероколита и сепсиса, на фоне применения *B. lactis* было зафиксировано достоверное увеличение содержания в кале бифидобактерий, уменьшение количества представителей условно-патогенной флоры, снижение уровня калпротектина и pH кала, а также повышение концентрации sIgA и короткоцепочечных жирных кислот, что может указывать на возможность профилактического действия пробиотика у пациентов группы риска. Дополнительно с полученными данными было отмечено, что применение *B. lactis* не сопровождалось какими-либо побочными эффектами и хорошо переносилось всеми младенцами [38].

Результаты многочисленных исследований, доказавших клиническую эффективность и безопасность штамма *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12, послужили основанием широкого его использования во всем мире в качестве компонента продуктов питания или лекарственных препаратов и пищевых добавок. В 2008 г. штаммам *B. animalis* был присвоен статус QPS (Qualified Presumption of Safety – статус квалифицированной презумпции безопасности) в Европе (Европейское управление безопасности пищевых продуктов, 2008). Впоследствии Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) штамм получил статус GRAS (Generally Regarded As Safe – общепризнан как безопасный) как ингредиент детских молочных смесей.

В настоящее время на российском рынке появился препарат Линекс для детей®, зарегистрированный в качестве биологически активной добавки к пище, содержащий  $1,5 \times 10^8$  КОЕ *B. animalis* subsp. *Lactis* BB-12 в одном саше. Препарат предназначен для профилактики и коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей и может быть рекомендован к использованию с первых дней жизни ребенка. Биодобавка Линекс для детей® не содержит лактозы, а вспомогательный компонент мальтодекстрин является нейтральным для пищеварения ребенка. С учетом того, что в состав препарата Линекс для детей® входят лишь один штамм *B. animalis* subsp. *Lactis* и минимальное число вспомогательных элементов, он имеет высокую степень безопасности для ребенка. Линекс для детей® выпускается в форме лиофилизированного порошка, который не имеет ни вкуса, ни специфического запаха, а следовательно, не ухуд-

шает вкусовых ощущений привычного для ребенка продукта (молоко, сок, детское питание), с которым нужно смешать или растворить содержимое пакетика перед употреблением. Не рекомендуется смешивать биологически активную добавку с горячими напитками – температура продукта не должна превышать 35°C.

Добавление пробиотика Линекс для детей® в рацион ребенка может быть полезно в критические периоды становления иммунной системы. Первый критический период приходится на возраст до 28 дней жизни, 2-й – до 4–6 мес., 3-й – до 2 лет, 4-й – до 4–6 лет, 5-й – до 12–15 лет. Поддержание нормальной микрофлоры кишечника в этой ситуации способствует возрастному созреванию иммунной системы и является одним из обязательных составляющих комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Особенно это важно для детей, готовящихся посетить или уже посещающих детские дошкольные учреждения и школу. Период адаптации у некоторых детей протекает сложно, именно на этот возрастной период приходится наибольшее количество жалоб на частые заболевания респираторного тракта и ЖКТ. Помимо непосредственного контакта с большим количеством сверстников, а следовательно, с новой микрофлорой, инфекционными возбудителями, существует также психологический аспект. Некоторые дети тяжело привыкают к новым условиям – другой, не домашней, еде, режиму и т.д. Происходящее превращается для них в длительную стрессовую ситуацию, негативно влияющую на состояние иммунной системы. Особое внимание необходимо обратить на детей раннего возраста, которые отличаются повышенным риском развития функциональных нарушений ЖКТ и реализации пищевой аллергии, атопического дерматита. При сборе анамнеза ребенка необходимо обратить внимание на течение беременности, родов и послеродового периода у матери, особенности вскармливания ребенка первого года жизни. Оперативное родоразрешение, раздельное пребывание матери и ребенка в родильном доме, недоношенность, перевод ребенка в стационар для выхаживания, ранний переход на искусственное вскармливание, болезнь матери и необходимость приема ею антибиотиков – все это требует дотации бифидобактерий. Можно назначить Линекс для детей® с целью поддержания нормального баланса микрофлоры кишечника для снижения риска заболеваний у ребенка.

Применение пробиотика Линекс для детей® с целью нормализации микрофлоры может быть также полезно и в период реконвалесценции, после перенесенных вирусных и бактериальных инфекций.

Широкое использование пробиотиков в педиатрии обусловлено необходимостью правильного формирования микрофлоры у детей с момента рождения. Состояние и правильное становление микробиоценоза кишечника во многом определяют последующее нормальное развитие ребенка.

## Список литературы

1. Микрофлора пищеварительного тракта. Под ред. А.И. Хавкина. Фонд социальной педиатрии. 2007. Гл. 2; с.17–119.
2. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Суркова Е.Н., Бегиашвили Л.В. Формирование микробиоценоза кишечника у детей, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (2): 103–8.
3. Захарова И.Н., Сутян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Формирование кишечной микробиоты первого полугодия жизни и характер вскармливания. *Вопр. практич. педиатрии*. 2010; 5 (5): 115–21.
4. Polonovsky M., Lespagnol A. Nouvelles acquisitions sur les composés glucidiques du lait de femme. *Bull Soc Chim Biol* 1933; 15: 320–49.
5. Mountzouris K.C., McCartney A.L., Gibson G.R. Intestinal microflora of human infants and current trends for its nutritional modulation. *Br J Nutr* 2002; 87:405–20.
6. Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M., Altaye M. et al. Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breastfed infants. *JPediatr* 2004; 145:297–303.
7. Jiang X., Huang P., Zhong W. et al. Human milk contains elements that block binding of noroviruses to human histo-bloodgroup antigens saliva. *J Infect Dis* 2004; 190:18509.
8. Crane J.K., Azar S.S., Stam A., Newborg D.C. Oligosaccharides from human milk block binding and activity of the *Escherichia coli* heatstable enterotoxin (STa) in T84 intestinal cells. *J Nutr* 1994; 124: 2358–64.
9. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрoэкологические и иммунные нарушения у детей. М.: Медицина, 1991.
10. Fernandez L., Langa S., Martin V. et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 1–10.
11. Heikkilä M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 471–8.
12. Martin R., Langa S., Reviriego C. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003; 143: 754–8.
13. Heikkilä M.P., Saris P.E.J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 471–8.
14. Gavin A., Ostovar K. Microbiological characterization of human milk. *J Food Protect* 1977; 40: 614–6.
15. Martin R., Olivares M. et al. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact* 2005; 21:8–17.
16. Grönlund M.M., Gueimonde M., Laitinen K. et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the *Bifidobacterium* microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2007; 37 (12): 1764–72. Epub 2007
17. Martin R., Jimenez E., Heilig H.G. et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75:965–9.
18. Martin R., Heilig H.G., Zoetendal E.G. et al. Cultivation-independent assessment of the bacterial diversity of breast milk among healthy women. *Res Microbiol* 2007; 158:31–7.
19. Martin R., Heilig H.G., Zoetendal E.G. et al. Diversity of the *Lactobacillus* group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol* 2007; 103:2638–44.
20. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS ONE* 2011; 6: e21313
21. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324:1190–2.
22. Langa S., Maldonado A., Delgado S. et al. Characterization of *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a strain isolated from human milk: from genotype to phenotype. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 94:1279–87
23. Perez P.F., Dorn J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells. *Pediatrics* 2007; 119: e724–32.
24. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. *FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina, 2001; 1–34.
25. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol* 2004; 93:109–13.
26. Acharya M.R., Shah P.K. Selection of human isolates of *Bifidobacteria* for their use as probiotics. *Appl Biochem Biotechnol* 2002; 102–103:81–98.
27. Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., Isolauri E., Salminen S.J. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. *FEMS Microbiol* 1998. Lett 167:185–9.
28. Langhendries J.P., Detry J., Van H.J. et al. Effect of fermented infant formula containing variable *Bifidobacteria* on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:177–81.
29. Holscher H.D., Czerkies L.A., Cekola P. et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Parenter Enter Nutr* 2012; 36 (Suppl.1): 106S–17S.
30. Rautava S., Arvilommi H., Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006; 60 (2): 221–4
31. Isolauri E., Arvola T., SBTas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (11): 1604–10.
32. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38 (3): 288–92.
33. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115 (1): 5–9.
34. CorrPa N.B., Poret Filho L.A., Penna F.J. et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (5): 385–9.
35. Stratiki E., Sevastiadou S., Stamouli K. et al. Effect of oral *Bifidobacterium lactis* on the intestinal permeability and the growth of preterm infants. *Europediatrics* 2006; abstr
36. Mohan R., Koebnick C., Blaut M. et al. Microbial colonization of the gastrointestinal tract of preterm infants: diversity and new ways for prevention of infections. *Europediatrics* 2006; abstr
37. Захарова И.Н., Свиницкая В.И., Елезова Л.И., Гадзова И.С. Клиническая эффективность синбиотика, содержащего *Bifidobacterium* BB12, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и фруктоолигосахариды для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей. *Вопр. практич. педиатрии*; 6 (2): 63–6.
38. Szajewska H., Guandalini S., Morelli L. et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* supplementation in preterm infants: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (2): 203–9.

Впервые опубликовано в журнале «Педиатрия», 2/2013, приложение *Consilium medicum*, с. 20-25

# Современные представления об особенностях нарушений мозгового кровообращения у детей: причины и последствия



Морозова Е.А., Прусаков В.Ф., Зайцева Е.В.  
Казанская государственная медицинская академия, г. Казань

В статье представлен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов – ангионеврологов, который позволяет оценить основные точки зрения и дискуссии в отношении сосудистой патологии мозга у детей. Представлен спектр причин, вызывающих расстройства церебральной гемодинамики у детей, ишемических и геморрагических инсультов. Обсуждаются современные требования к диагностике нарушений мозгового кровообращения у детей и подростков. Авторы представили результаты собственного исследования 51 пациента с цереброваскулярной недостаточностью, ее клиническими проявлениями и коморбидными симптомами.

До настоящего времени проблема цереброваскулярной патологии у детей не привлекала внимание исследователей, поскольку считалась в определенной степени неврологическим раритетом. В то же время развернутая в мировой литературе дискуссия о частоте нарушений мозгового кровообращения у детей, их причинах и последствиях демонстрирует недостаточность знаний в этой области медицины и отсутствие единого подхода к диагностике и терапии. Наибольшее количество публикаций посвящено сосудистым мозговым катастрофам – ишемическим и геморрагическим инсультам у детей [1–3].

Летальность при инсультах у детей составляет от 7 до 28%, общая смертность – 0,6 случая на 100 000 детей в год [4–7]. Смертность при ишемическом инсульте ниже, чем при геморрагическом, а при последнем она достигает 29–41%. Из перенесших церебральную ишемию умирают от 5 до 16% [8–13].

В настоящее время проблема инсультов у детей является междисциплинарной и формируется на стыке

прежде всего детской неврологии, кардиологии, ангиологии и патологии свертывающей системы крови. Рост цереброваскулярной патологии неизбежен. Не исключено, что ее увеличение произойдет и в связи с внедрением программы по стимуляции репродуктивной функции «500 г – жизнеспособный плод», а также внедрением новых технологий по выхаживанию новорожденных и применению интенсивных методов терапии. Очевидно, что снижение смертности недоношенных детей, рожденных с экстремальной массой тела, приведет к росту показателей тяжелой инвалидности и, кроме этого, будет способствовать росту заболеваний нервной системы не только у детей, но в последующем и у взрослых. Проблема ангионеврологии становится также и возрастзависимой. При анализе этиологических причин роста инсультов у взрослых, становится очевидным, что плацдарм для них подготовлен в детстве и отрочестве. Известно, что в 75% случаев ише-

мических инсультов у лиц молодого возраста первые признаки неполноценного церебрального кровообращения в виде головных болей, синкопальных приступов, головокружения, сердцебиения, непереносимости физических нагрузок и др. четко проявляются в подростковом возрасте [14, 15].

Показано, что по уровню смертности, склонности к рецидивированию, неизбежности формирования инвалидизирующих последствий больные с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в молодом и детском возрасте не отличаются от известных декретированных групп. Vijeve Ganesan и соавт. [16] установили, что после первого эпизода ОНМК, произошедшего в возрасте от 21 дня до 19 лет, через пять лет только 59% пациентов не имели повторного инсульта. Средний риск повторения цереброваскулярной катастрофы в популяции больных составляет около 20% при сочетании двух доказанных факторов риска и неуклонно нарастает, доходя до 42%. В то же время слу-



чаи ОНМК у детей и молодых – это, как правило, казуистика, ставящая в недоумение персонал первичного, неотложного и амбулаторного звена, что неизбежно сказывается на скорости постановки диагноза, госпитализации на специализированный этап оказания помощи и своевременности терапевтических мероприятий. В отличие от пожилых (у которых основными этиологическими факторами являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов), у детей и молодых людей ОНМК – мультифакторное заболевание. Так, подсчитано, что в возрасте до 30 лет более 70 заболеваний могут стать причиной ОНМК только ишемического генеза [17]. Мультифакторность этиологии значительно затрудняет диагностический поиск, особенно на остейшем и остром этапах болезни, однако проводить его необходимо, поскольку установление источника церебральной сосудистой катастрофы определяет направление медикаментозной коррекции и прогноз на рецидивирование ОНМК. По зарубежным данным, около 20% ишемических инсультов даже после проведения тщательного диагностического поиска остаются этиологически неясными. В России же, как показывают немногочисленные публикации, этот показатель достигает 65–70%, что значительно затрудняет выявление пациентов с такой патологией и препятствует формированию декретированных групп больных для проведения первичной профилактики болезни в молодом возрасте [17].

Внедрение в клиническую практику современных методов нейровизуализации и ультразвуковых методик исследования сосудов мозга расширило возможности диагностики и выявления причин нарушений мозгового кровообращения, особенно в тех случаях, когда нет четких данных за наличие какого-либо заболевания системы кровообращения. В частности у детей и лиц молодого возраста как причина ишемического инсульта все чаще стала выявляться диссекция (расслаивающаяся гематома) экстра- и ин-

тракраниальных артерий, кровоснабжающих мозг [18].

По данным литературы, диссекция церебральных артерий – одна из основных причин ишемического инсульта у детей и молодых людей до 45 лет, частота которой составляет от 5 до 22% среди прочих причин инфарктов мозга в молодом возрасте [19]. Диссекции могут подвергаться любые крупные артериальные стволы, причем наиболее часто поражаются экстракраниальные отделы внутренних сонных артерий (ВСА) – в 75% случаев, реже экстракраниальные отделы позвоночных артерий (ПА) – 15%, и остальные 10% наблюдений приходится на интракраниальные отделы магистральных артерий головы (МАГ), а также среднюю мозговую и основную артерии. В целом частота диссекции достаточно мала и составляет 2,6 случаев на 100 000 населения. Средний возраст больных с диссекцией ПА – 40 лет (см. рис.), с диссекцией сонных артерий – 47 лет [16, 20, 21]. У женщин эта патология встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Расслоение стенки церебральных артерий вызывается образующейся в ее пределах гематомой, которая распространяется между слоями сосудистой стенки на различное расстояние вдоль артерии. Диссекция церебральных артерий может возникать в результате травмы либо спонтанно. Травматическое расслоение стенки артерии возникает после тупой закрытой или проникающей травмы шеи, общего сотрясения (например, при падении) и чаще всего локализуется экстракраниально. Спонтанная диссекция может развиваться без видимой причины, но чаще ей предшествует воздействие силовых факторов, таких как резкие движения головой (ее повороты, наклоны, разгибание), во время которых может возникать компрессия сосудистой стенки расположенным рядом костно-связочным аппаратом, сеансы мануальной терапии, а также прыжки, сильный кашель или чихание, сексуальная активность и т.д. Большое значение в развитии спонтанной диссекции придается predisposing факторам, к кото-

рым относятся: фибромаскулярная дисплазия, крайняя степень извитости и перегибов сосудов, заболевания соединительной ткани, в том числе синдромы Марфана, синдром Элерса-Данлоса и др. [22, 23]. Кроме того, у больных со спонтанной диссекцией в анамнезе часто наблюдаются носовые кровотечения, артериальная гипертензия (48% в одной серии наблюдений), мигреноподобные головные боли. Внутрисосудистое кровоизлияние может развиваться альтернативными путями, приводя к разным последствиям. Если гематома достаточно мала, она может самостоятельно затромбироваться или рассосаться, оставаясь бессимптомной. Субинтимальное кровоизлияние может частично или полностью окклюзировать поврежденную артерию или ее ветви либо прорываться обратно в просвет артерии, создавая ложный просвет сосуда (ложный кровоток). Обширная диссекция может распространяться интракраниально, приводя к развитию инфарктов мозга.

Многие зарубежные эпидемиологические исследования подтвердили, что независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого возраста и детей является гипергомоцистеинемия, при которой отмечена отчетливая прямая связь между уровнем гомоцистеина и риском развития ОНМК [17].

Болезнь Фабри занимает второе место по частоте после болезни Гоше среди лизосомальной патологии (1 случай на 40 000 мужского населения, в общей популяции 1:117 000). Наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, то есть отсутствует передача признака от отца к сыну, при этом все дочери больного отца будут носителями патологического рецессивного гена, хотя клинически у них заболевание не проявится или будут стертые проявления болезни. В настоящее время болезнь Фабри относят к группе лизосомальных болезней накопления, связанных с наследственно обусловленным дефектом лизосомального фермента ( $\alpha$ -галактозилгидролазы), вследствие которого в лизосомах эндотелия кровеносных сосудов

накапливаются гликофинголипиды. Просвет сосудов облитерируется вплоть до полной окклюзии, в результате чего происходит замедление и полное прекращение кровотока. Описанные изменения обнаруживаются в периневрии периферических нервов, головном мозге, почках, сердце, печени, селезенке, поджелудочной железе, коже, простате, во всех типах мышечной ткани. Инсульт при данной патологии, вероятно, вызван прогрессивным накоплением сфинголипидов в мозговых сосудах, изменениями локального паттерна мозгового кровотока, нарушением сосудистой функции и развитием эндотелиальной васкулопатии. Полисистемность поражения и разнообразие клинической симптоматики существенно затрудняют нозологическую диагностику, особенно на ранних этапах болезни. Именно цереброваскулярные катастрофы, инфаркты миокарда и почечная недостаточность ограничивают продолжительность жизни пациентов с болезнью Фабри – большинство из них умирают после 40 лет [17].

При болезни Фабри ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки отмечаются в 27% случаев. Наиболее ранние транзиторные ишемические атаки зафиксированы у пациента в возрасте 12 лет. Средний возраст развития цереброваскулярной патологии при болезни Фабри составляет 33,8 у мужчин и 40,3 года у женщин, а частота летальных исходов у этих пациентов достигает 55% [17].

Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды) занимает одно из ведущих мест в рейтинге причин

ОНМК в молодом и детском возрасте. Показано, что в 17% случаев именно инсульты выступают в качестве манифестных проявлений синдрома MELAS, в дальнейшем же их регистрируют с частотой 99% и относят к кардинальным симптомам развернутой стадии болезни наряду с миопатическим симптомокомплексом, феноменом «рваных» красных волокон и лактатацидозом [17].

Факторами риска остаются персистенция герпетических вирусов (I, II, III, IV типов), цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, а также ветряная оспа, бактериальные и туберкулезный менингиты, ВИЧ-инфекции [24, 25]. При этом основной причиной развития инфекционного васкулита у детей считается ветряная оспа. В то же время в отечественной литературе на данном факте риска инсульта у детей неврологи не фиксируют внимание, чаще объясняя патологию центральной нервной системы возникшим постветряночным энцефалитом, ведь речь идет о церебральном васкулите или менингovasкулите с локальным нарушением кровообращения. В частности обычные инфекционные васкулиты осложняются в 4% случаев инфарктом мозга, в то время как у детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет, перенесших ветряную оспу, позже в 20% случаев диагностируется инсульт [25]. Но вот позднее характерным признаком является развитие постветряночных артериальных стенозов дистальных отделов внутренней сонной и проксимальных отделов церебральных артерий. При этом часто развиваются субкортикальные инфаркты. В отечественной и зарубежной литературе



**Рисунок.** Больная М., 18 лет. Диссекция правой позвоночной артерии

приводятся данные о частоте метаболических инсультов, которые при своевременном скрининге имеют благоприятное течение.

По данным Л.А. Широкостюк [26], следует, что перинатальный анамнез отягощен практически у половины детей с цереброваскулярной патологией – 63%, где в равных пропорциях встречались неблагоприятное течение беременности и родов у матери, сложности адаптации в неонатальном периоде. Регулярно наблюдались у невролога по поводу резидуальных состояний – 47%, отставали в нервно-психическом развитии – 8% обследованных. Среди факторов риска отмечены: болезни сердца – у 13%, в том числе врожденные пороки у 8%, MELAS-синдром – у 10,5%, предшествовавшая инсульту травма – у 9%, синдром Дауна в сочетании с сахарным диабетом и диффузным токсическим зобом, обнаружение опиатов в крови – по 2,3% случаев. Со стороны родственников тромботические эпизоды до 50 лет отмечены – у 10,5%. Выявлены причины инсульта: болезни сердца – 40%, васкулопатии и васкулиты – 12%, болезни системы крови и коагулопатии – 66%, структурные аномалии сосудов головного мозга – 32%, MELAS-синдром – 10,5% больных. Однако у каждого третьего ребенка при сборе анамнеза не выявлено указания ни на один из общепризнанных факторов риска, что может значительно затруднять выявление пациентов с такой патологией и препятствовать формированию декретированных групп больных детского возраста.

Исследователи детского инсульта единодушны в оценке его драматических последствий, наиболее частые из которых: когнитивный дефицит, двигательные и поведенческие нарушения [27–29].

Мы провели анализ анамнестических данных, неврологического статуса, показателей мозговой гемодинамики и нейровизуализации у 51 больного с клинико-инструментальными данными церебро-

васкулярной недостаточности. Одной из немаловажных задач данной работы был анализ врачебного подхода в отношении диагностики причин развития церебральной дисциркуляции у детей. Из 51 пациента, вошедшего в группу исследования, было 28 девочек и 23 мальчика. Возраст детей составлял от 6 до 17 лет.

Все пациенты предъявляли жалобы на повторяющуюся головную боль, преимущественно в височных (49,0%), лобных (33,3%) и затылочных областях (25,5%); 17 детей (33,3%) отмечали ежедневную головную боль, 24 исследуемых (47%) страдали приступами цефалгии несколько раз в неделю и 5 пациентов (9,8%) – в среднем 5–6 раз в месяц. Давящую или сжимающую головную боль описывали 28 детей (54,9%), пульсирующую – 16 человек (31,4%), 9 больных (17,6%) не могли квалифицировать болевые ощущения, что свойственно детскому возрасту. Интенсивная цефалгия, требующая приема анальгетиков, была выявлена у 29 исследуемых (56,8%), у 22 детей (43,1%) головная боль была расценена как малоинтенсивная, когда сон или отдых улучшали самочувствие.

Анализ факторов, провоцирующих возникновение головной боли, показал роль умственных нагрузок и эмоционального напряжения (39,2%). В то же время у 23 детей (45,1%) чувство боли возникало самопроизвольно. При оценке головной боли и в поиске ее причин отечественные и зарубежные авторы уделяют большое внимание коморбидным симптомам, которые способны указать на единый механизм их возникновения. Так, в группе исследования головная боль дебютировала практически одновременно с ухудшением зрения у 11 пациентов (21,6%), зрительные нарушения в виде выпадения полей зрения, концентрического сужения полей зрения и потемнения перед глазами на высоте головной боли были зафиксированы у 7 больных (13,7%). Вероятно, следует учитывать, что этот немалый процент преходящих зрительных расстройств выявлен исключительно у тех пациентов, которые обращались к врачу с по-

добными ощущениями. К коморбидным нарушениям, значительно снижающим качество жизни, у детей с головной болью можно отнести головокружения, которые отмечали 33,3% пациентов, у 82,3% был диагностирован несистемный его характер. Тошнота и рвота в составе приступа головной боли были отмечены у 21,6%, нарушения сна – у 13,7%, носовые кровотечения – у 13,7%.

Результаты анализа сопутствующих расстройств показали, что не менее значимыми, чем головная боль, для 52,9% детей в возрасте старше 11 лет были боли в шее, которые возникали и перед приступом головной боли или одновременно, а 74,1% больных описывали частую, повторную, практически постоянную цервикалгию. Выраженная эмоциональная лабильность была зафиксирована у 29,4% больных с цереброваскулярными нарушениями и цефалгией. Синкопальные состояния выявлены у 11,8% пациентов на фоне цефалгии.

Перинатальный анамнез был достоверно отягощен у 80,4% обследованных: существенные осложнения течения беременности и родов, низкая оценка по шкале Апгар, лечение у невролога в течение младенческого возраста.

Наиболее значимыми показателями нарушения кровотока, по данным инструментальных методов исследования – УЗДГ и дуплексного сканирования сосудов мозга, была асимметрия кровотока в бассейне позвоночных артерий с преобладанием в экстракраниальном отделе у 37,3%, в интракраниальном – у 13,7%, патологическая извитость хода позвоночных артерий выявлена у 23,5%, спазм глазничных артерий – у 25,5% детей. Обращает внимание частота и выраженность расстройств венозного кровотока у детей группы исследования. Выраженная венозная дисциркуляция описана у 60,1% и умеренная – у 33,3% больных. Таким образом, венозные нарушения в целом составили 93,4%.

Методы нейровизуализации были проведены у 8 детей из 51, имеющих повторяющуюся голов-

ную боль в течение более 6 месяцев и недостаточность мозгового кровотока. Ни в одном случае не было зафиксировано нейровизуализационного исследования в ангиорежиме. Анализ МРТ показал, что у 6 из 8 пациентов имеются признаки перенесенного ишемического процесса, и у 4 обнаружены явления вентрикуломегалии.

### Обсуждение полученных результатов

Актуальность исследования нарушений мозгового кровообращения у детей не вызывает сомнений, как в связи с высоким риском развития мозговой сосудистой катастрофы, так и с драматизмом последствий в виде той или иной степени инвалидности. Любой патологический процесс более благоприятен в отношении терапии при дебюте, последствия достоверно меньше поддаются коррекции. Классификация нарушений мозгового кровообращения позволяет определить симптомы начальной стадии, когда ведущими являются головные боли, головокружения, синкопальные состояния. Преходящие нарушения мозгового кровообращения, особенно у детского контингента больных, считаются достоверным предвестником ишемического инсульта.

Анализ результатов проведенного скринингового исследования показал недостаточную настороженность и, возможно, информированность врачей в отношении сосудистой патологии мозга. В определенной степени этот факт может быть объяснен отсутствием мировых стандартов наблюдения и ведения данного контингента пациентов. Ни одному из обследованных больных не проводились исследования крови на гипергомоцистеинемию и вирусологический скрининг, коагулопатию, консультации гематолога, генетический анализ, МРТ или КТ в сосудистом режиме. Таким образом, не установлено попытки поиска причин развития недостаточности мозгового кровотока. Оценка характеристик головной боли у детей с цереброваскулярной недостаточностью показывает ее высокую частоту, повторяемость,



интенсивность и сочетание с такими симптомами, как зрительные нарушения, боль в шее, расстройства сна, синкопальные состояния. В последние десятилетия имеется спектр исследований, отражающих высокую частоту венозных инсультов и инфарктов у лиц молодого возраста,

плацдарм для которых, судя по полученным данным венозных нарушений в группе исследования, в 93,4% формируется в детстве. Перинатальная гипоксия-ишемия, которая является важнейшим и наиболее частым осложнением у младенцев, вероятно, в периоде роста ребенка

и растущих нагрузок подвергается декомпенсации. Скепсис в отношении перинатальных проблем, типичный для врачей, практикующих во взрослой сети, должен стать раритетом, что позволит обнаружить ту же тенденцию и в отношении роста инсультов у молодых.

## Список литературы

1. Fenella Kirkham et al. Arterial ischaemic stroke in children Review of the literature and strategies for future stroke studies // Schattauer GmbH, Stuttgart Received. – 2004. – Vd.2. – P.697–706.
2. Satoh S., Shirane R., Yoshimoto T. Clinical survey of ischemic cerebrovascular disease in children in a district of Japan // Stroke. – 1991. – Vd.22. – P.586–589.
3. Tiina Talvik Rael Laugesaar et al. Acutely and Retrospectively Diagnosed Perinatal Stroke: A Population-Based Study // Stroke. – 2007. – Vd.38. – P.2234–2240.
4. Покровский А.В., Шубин А.А. Расслоение артерий (обзор литературы и клинические наблюдения) // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т.12, №4. – С.27–38.
5. Школьников М.А., Абдулатипова И.В. Основные тенденции заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – №4. – С.4–10.
6. Чучин М.Ю. Ишемический инсульт в детском возрасте // Инсульт. – 2004. – №11. – С.27–37.
7. Roach E.S. Etiologi of stroke in children / E.S. Roach // Semin Rdial Neurol. – 2000. – Vd.7. – P.244–260.
8. Ganesan V., Chong W.K., Cox T.C. et al. Posterior circulation stroke in childhood: risk factors and recurrence // Neurology. – 2002. – Vd.9. – P.1552–1556.
9. Roach E.S., Biller J. Treatment of ischemic stroke in children // Stroke. – 2001. – Vd.1. – P.264–270.
10. De Schryver E.L. et al. Prognosis of haemorrhagic stroke in childhood: a long-term follow-up study // Dev Med Child Neurol. – 2003 Apr. – Vd.45 (4). – P.233–239.
11. Евтушенко С.К. Инсульты у детей (научный обзор и клинические наблюдения) // Современная педиатрия. – 2010. – №3 (31). – С.175–182.
12. Евтушенко С.К. Гетерогенный ишемический инсульт у детей // Новости медицины и фармации. – 2011. – №370. – С.56–61.
13. Chabrier S., Husson B., Lasjaunias P. et al. Stroke in childhood: Outcome and recurrence risk by mechanism in 59 patients // J. Child Neurol. – 2000. – №15. – P.290–294.
14. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. 4-е издание. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 368с.; ил., www.sys-int.ru
15. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Казань, 2012. – С.28–29.
16. Vijeva Ganesan et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke // Annals of Neurology. – 2003. – Vd.53. – P.167–173.
17. Гусев В.В., Львова О.А. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – №4. – С.51–59.
18. Смирнова И.Н. и соавт. Инсульт в молодом возрасте, обусловленный диссекцией позвоночных артерий с окклюзией основной артерии // Атмосфера. Нервные болезни www.atmosphere-ph.ru. – 2006. – №3. – С.33–40.
19. Hart R.G., Easton J.D. Dissections // Stroke. – 1985. – Vd.16. – P.925–927.
20. Hart R.G. Vertebral artery dissection // Neurology. – 1988. – Vd.38. – P.987–989.
21. Silbert P.L. et al. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections // Neurology. – 1995. – Vd.45. – P.1517–1522.
22. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. – СПб: Невский диалект, 2000. – 271с.
23. Медведев Ю.А., Мацко Д.Е. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. – СПб: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1993. – Т.1. – С.136.
24. De Veber G. Cerebral sinovenous thrombosis in children. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group / G. De Veber, M. Andrew // N. Engl. Med. – 2001. – P.417–423.
25. Cognard C., Weill A., Lindgren S. et al. Basilar artery occlusion in a child: clot angioplasty followed by thrombolysis // Childs Nerv Syst. – 2000. – Vd.16. – P.496–500.
26. Широкостюк Л.А. Острые нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте на этапе скорой медицинской помощи // Здоровье и болезнь. – 2011. – №3 (98). – С.85–87.
27. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Особенности нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, №4. – С.254–257.
28. John Kylan Lynch Cerebrovascular Disorders in Children // Current Neurology and Neuroscience Reports. – 2004. – Vd.4. – P.129–138.
29. Paul Monagle et al Antithrombotic Therapy in Children // Chest. – 2004. – Vd.126/3. – P.645S–687S.
30. Евтушенко С.К. и соавт. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №6. – С.92–100.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», 2(78)/2014, с. 37-41

# Оценка эффективности применения пробиотика Энтерожермины с целью коррекции дисбактериоза у детей



**Назаренко О.Н.,** Юрчик К.В., Бондарь Т.А., Загорский С.Э.

Белорусский государственный медицинский университет, 4-я городская детская клиническая больница, г. Минск

В настоящее время проблема дисбактериоза кишечника является предметом острой дискуссии среди гастроэнтерологов и педиатров [1]. Причиной тому послужила абсолютизация, зачастую спекулятивная, состояния микрофлоры кишечника, возведение этого понятия в ранг клинко-бактериологического диагноза [1]. Это мешает своевременной постановке диагноза и в лучшем случае может привести к несвоевременному назначению адекватной терапии (например, при болезнях с синдромом мальабсорбции), а в худшем – к прогрессированию процесса или развитию опасных для жизни осложнений (например, при кишечных инфекциях или начальных проявлениях хронических воспалительных заболеваний кишечника). Необходимо помнить, что дисбактериоз кишечника не является нозологической единицей, так как не соответствует критериям болезни. По общепринятому определению, дисбактериоз – такое состояние микроэко-системы кишечника, при котором имеют место выраженные ее количественные и качественные изменения, сопровождающиеся появлением ряда клинических симптомов болезни, причем эти изменения являются существенными и стойкими [1, 2].

По убеждению профессора А.И. Хавкина [1], дисбактериоз не является симптомом, синдромом или симптомокомплексом. Изменение состава микрофлоры правильнее всего определять как патогенетическое звено в цепи патологического процесса в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), отражением состояния его микроэкологии, т.е. дисбактериоз кишечника всегда вторичен. Причинами его часто являются любые заболевания органов пищеварения, так как при этом всегда изменяется внутренняя среда

кишки. Нередкими причинами дисбактериоза могут быть антибиотикотерапия, перенесенные острые кишечные инфекции [3], функциональные нарушения моторики, диетические особенности и, видимо, дефекты местного иммунитета [1, 2]. Исследования, проведенные нами ранее, показали, что у детей раннего возраста (которые, как известно, наиболее часто страдают от дисбактериоза) спектр причин развития дисбиотических расстройств несколько отличается от такового у старших детей. Существенную

роль играет состояние здоровья матери (наличие урогенитальных инфекций в анамнезе), сроки прикладывания к груди и роды посредством кесарева сечения [4, 5]. По-видимому, эти факторы нарушают процесс заселения кишечника нормофлорой, приводя к развитию дисбактериоза. В свою очередь дисбактериоз как звено патогенеза может приводить к повреждению кишечного эпителия, нарушению процессов переваривания и всасывания, усугубляя уже имеющиеся нарушения в ЖКТ.

Таким образом, изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника является объективной реальностью, процессом, неизбежно возникающим при любом неблагополучии в ЖКТ [1], проявляющимся рядом клинических симптомов и требующим коррекции [1, 2, 6]. В некоторых случаях коррекция дисбактериоза возможна только при одновременном воздействии, с одной стороны, на макроорганизм (устранение основного заболевания или причины дисбактериоза, нивелирование секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств органов пищеварения), а с другой – на микрофлору кишечника. В легких случаях можно обойтись влиянием лишь на одно из названных звеньев дисбиоза [2, 6].

Специфическое воздействие на кишечный микробиоценоз осуществляют с помощью антибактериальных средств, иммуномодулирующих препаратов, а также пре- и пробиотиков [1, 2, 5, 6]. Применение антибактериальных средств, учитывая их негативное влияние на компоненты нормальной микрофлоры, должно осуществляться в наиболее тяжелых случаях, по показаниям и, как правило, ограничивается назначением нитрофурановых препаратов. Назначение иммуномодулирующей терапии обоснованно и с успехом применяется при затяжных формах дисбактериоза кишечника. Однако наиболее часто с целью коррекции дисбактериоза применяют про- и пребиотики, грамотного назначения которых в большинстве случаев бывает достаточно для достижения положительного эффекта [5, 6].

Согласно концепции Всемирной гастроэнтерологической организации [7], пробиотики – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, включая лекарственные препараты и пищевые

добавки. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Также роль пробиотиков могут играть дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*) [7, 8], *Bacillus subtilis* и *Bacillus clausii* (Энтерожермина), а также некоторые штаммы кишечной палочки. Строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека [3, 7, 8].

В группу бактерий молочной кислоты (БМК) включают штаммы *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus thermophilus*. Так как вид *Bifidobacterium* не связан с ферментацией пищи и таксономически отличается от других бактерий молочной кислоты, обычно его не включают в эту группу. Многие пробиотики также представляют собой бактерии молочной кислоты, но некоторые (например, определенные штаммы *E. coli*, спорообразные и дрожжевые, используемые в качестве пробиотиков) ими не являются [3, 6, 7, 8].

Пребиотики – это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), которые являются питательным субстратом для нормальной кишечной микрофлоры. К этому классу относят олигофруктозу, инулин, галакто-олигосахариды, лактулозу и олигосахариды грудного молока. Эффекты пребиотиков: повышение количества бифидобактерий, увеличение всасываемости кальция, увеличение объема каловых масс, уменьшение времени кишечного транзита, вероятно, снижение уровня липидов крови. Пребиотики влияют на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшения популяции потенциально патогенных микроорганизмов [1, 2, 7, 8].

Пробиотики оказывают воздействие на желудочно-кишечную экосистему, стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы путем антагонизма с потенциальными патогенами. Этот феномен вызывает положительные эффекты, включающие уменьшение частоты и тяжести диареи, и является одним из наиболее признанных эффектов пробиотиков. В результате ряда исчерпывающих мета-анализов результатов научных исследований Всемирной гастроэнтерологической организацией сделаны выводы, часть из которых, касающаяся детского возраста, приведена ниже [7].

Для определения роли пробиотиков как терапевтических средств при воспалительных заболеваниях кишечника все еще требуется проведение рандомизированных исследований с хорошо разработанным дизайном. Однако ряд работ указывает на позитивное их влияние [9].

Важным эффектом воздействия микрофлоры на тонкий кишечник является стимуляция иммунного ответа, которая обеспечивает профилактику пищевой аллергии и подавление патогенных микроорганизмов – рота- и полиовирусов, бактерий (сальмонелла, листерия, клостридии и т.д.), паразитов (например, токсоплазм) [2, 6, 7, 10, 11].

Несколько исследований продемонстрировали клинические выгоды от применения пробиотиков по сравнению с плацебо при синдроме раздраженного кишечника – уменьшение метеоризма, боли, общего самочувствия. *B. Infantis* 35624, *L. Reuteri* оказались эффективными в отношении лечения новорожденных и младенцев с инфантильными коликами [12].

*Streptococcus Thermophilus* и *Lactobacillus Bulgaricus* улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, относящиеся к ее непереносимости [7].



Показано снижение риска смерти при язвенно-некротическом энтероколите у новорожденных на фоне пробиотиков [7].

Существуют доказательства того, что некоторые штаммы пробиотиков и пребиотическая олигофруктоза эффективны для повышения иммунного ответа: в исследованиях, направленных на профилактику острых инфекционных заболеваний (внутрибольничная диарея у детей, зимняя эпидемия гриппа), а также в работах, оценивающих ответ антител на введение вакцин.

Некоторые штаммы лактобактерий и бифидобактерий, так же, как и *Bacillus clausii*, уменьшают побочные эффекты антихеликобактерной терапии и повышает приверженность пациента лечению. Недавно проведенный мета-анализ 14 рандомизированных исследований позволяет предположить, что добавление некоторых пробиотиков к антихеликобактерной терапии может оказаться эффективным в усилении эрадикации и помочь пациентам с ее пониженным уровнем [7, 13].

Как видно из сказанного выше, группа пробиотиков неоднородна и представлена условно двумя подгруппами. Первая подгруппа – компоненты нормальной микрофлоры (их еще называют биопрепаратами) – бифидо-, лактобактерии и нормальная кишечная палочка, среди которых по многообразию позитивных эффектов лидируют лактобактерии. К этой же группе можно отнести и *Bacilluscloausii*, также являющиеся компонентом нормальной микрофлоры кишечника. Вторая группа – препараты, содержащие другие полезные микроорганизмы, оказывающие позитивное влияние на микробиоценоз кишечника. Среди этих препаратов наиболее распространенными являются *Bacillus subtilis* (бактисубтил), *Saccharomyces cerevisiae seu boulardii* (энтерол).

Основными показаниями для назначения пробиотиков у детей являются [14]:

- ❖ острые кишечные инфекции, особенно вирусные и обусловленные условно-патогенной флорой;
- ❖ хронические заболевания ЖКТ, сопровождающиеся ферментативной недостаточностью и дисбактериозом кишечника;
- ❖ хронические персистирующие инфекции;
- ❖ пищевая аллергия;
- ❖ антибиотикоассоциированная диарея.

Врач должен выбирать пробиотик в соответствии со следующими критериями [14]: присутствие в его составе штаммов с доказанной клинической эффективностью; сочетание симбионтных штаммов; кислотоустойчивость; антибиотикоустойчивость; безопасность.

Всем вышеуказанным требованиям отвечает Энтерожермина. Препарат состоит из суспензии спор *Bacillus clausii* – нормального обитателя кишечника, лишённого патогенного действия, и содержит 4 антибиотикорезистентных (OC, NR, T, SIN) штамма, которые используют в профилактике кишечных расстройств [15]. Споровая форма *Bacillus clausii* обеспечивает их выживаемость и безопасный транзит по ЖКТ [16]. Прием Энтерожермины способствует восстановлению микробной флоры кишечника, претерпевшей изменения в результате дисбактериоза. В экспериментальном исследовании было показано, что пробиотические штаммы *Bacillus clausii* обладают антибактериальной активностью против *St. aureus* и *Cl. difficilae*, причем ингибировались только грамположительные штаммы, на грибы и грамотрицательные бактерии подавляющего эффекта не было [17]. Штаммы *Bacillus clausii* имеют доказанный иммуномодулирующий эффект (стимуляция выработки интерферона и про-

лиферацию CD4 лимфоцитов) [17], оказывают модулирующее действие на аллергический ответ [18].

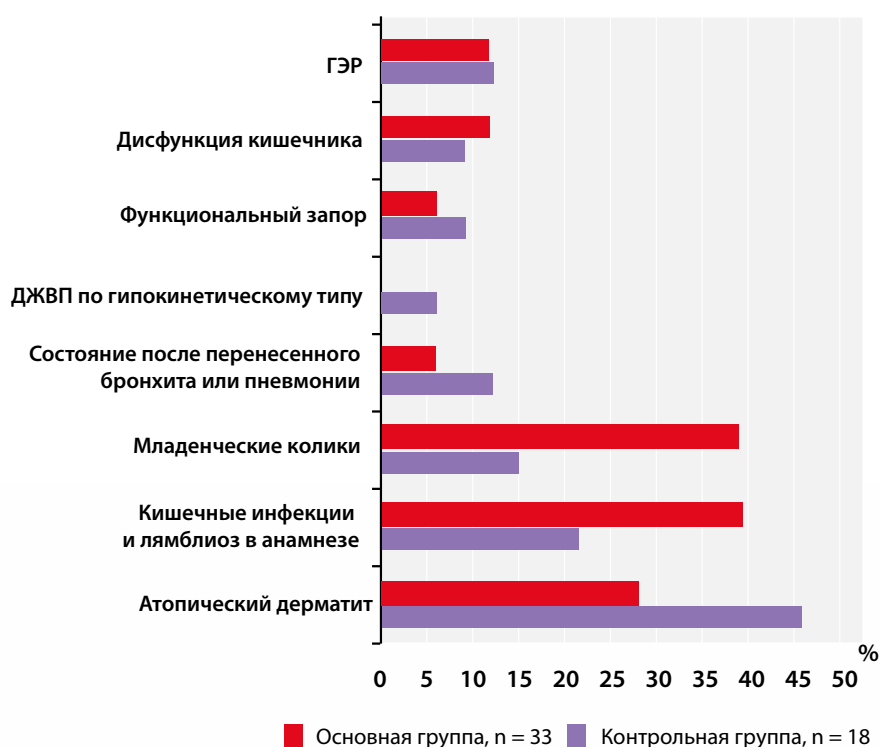
**Цель настоящего исследования** – изучение клинических особенностей дисбактериоза у детей с последующей сравнительной оценкой эффективности применения пробиотиков и биопрепаратов для его коррекции.

В качестве пробиотика мы применяли препарат Энтерожермина, который назначали по 1–2 флакона в день (в зависимости от возраста, детям до 1 года – 1 флакон, старше года – 2) в течение 10 дней 33 пациентам (основная группа) в возрасте от 3 месяцев до 5 лет, обратившихся на амбулаторный прием к гастроэнтерологу в 10-ую детскую клиническую поликлинику за период с ноября 2009 г. по май 2010 г. Поскольку противопоказания к применению Энтерожермины практически отсутствуют, всем обратившимся был назначен этот препарат, т.е. специального подбора пациентов не было. Это позволило нам не только оценить эффективность его применения, но и сделать некоторые выводы о структуре заболеваний, на фоне которых может развиваться дисбактериоз у детей, и особенностях его клинических проявлений. Оценку эффективности использования препарата проводили через 10 дней и 1 месяц от первого дня его назначения по данным анкет, заполнявшихся ежедневно матерями, и по результатам копрологических исследований и проведенных исследований кала на дисбактериоз до и через 1 мес. после назначения Энтерожермины. Через 3 мес. проводился опрос матерей на предмет клинических проявлений дисбактериоза.

Сравнение эффективности применения Энтерожермины проводили с контрольной группой детей в возрасте от 6 месяцев до 2,5 лет (n=18), проходивших лечение ранее. Эти дети получали в качестве основного лечения

биопрепараты – бифидо- или лактобактерии (в зависимости от изменений в бактериограммах кала (10 пациентов)) или последующие смеси, содержащие бифидо- и лактобактерии. При изучении данной группы мы проводили оценку основных и сопутствующих диагнозов, основных жалоб пациентов и данных копрограмм и бактериограмм кала, выполнявшихся до и через 1 мес. после назначения двухнедельного курса биопрепаратов в возрастной дозировке. Поскольку матери пациентов этой группы не заполняли подробных анкет, отражающих ежедневные жалобы, оценка динамики симптомов у этих детей в полном объеме не проводилась.

Клиническая характеристика основной и контрольной групп оказалась следующей. Средний возраст детей в основной группе составил 13,11 месяцев, в контрольной – 12,72 месяца. Поскольку дисбиотические расстройства, как правило, вторичны и наблюдаются на фоне других заболеваний, являясь чаще всего их следствием, нас интересовали основные диагнозы, которые были выставлены детям обеих групп. Оказалось, что в обеих группах наиболее часто наблюдались различные аллергические заболевания (у 57,57% больных основной и 50% контрольной группы), причем в подавляющем большинстве случаев имел место атопический дерматит, наблюдавшийся у 15 из 19 пациентов с аллергопатологией в первой группе и у 6 из 7 – во второй (рис. 1). Бронхиальная астма, аллергический ринит и рецидивирующая крапивница встречались в обеих группах в единичных случаях. На втором месте по частоте встречались кишечные дисфункции, имевшие место после перенесенных 1–3 мес. назад острых кишечных инфекций, как ви-



**Рисунок 1.** Основы диагностики детей, страдающих дисбактериозом

русных, так и бактериальных, или лямблиоза кишечника, составившие 21,21% в основной и 38,89% в контрольной группе. В некоторых случаях явления дисбактериоза наблюдались на фоне функциональных гастроинтестинальных расстройств – дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП), функционального запора, дисфункции кишечника или гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). В четырех случаях в основной группе и в одном – в группе контроля дисбактериоз наблюдался после антибактериальной терапии. Достаточно часто дисбактериоз был определен после обследования детей с младенческими коликами (15,15 и 38,89% соответственно). Здесь следует подчеркнуть, что при проведении цитологического исследования детям обязательно определяли уровень рН кала с целью исключения транзиторной или вторичной лактазной недостаточности, которая была выявлена в двух случаях при младенческих коликах и в одном – после перенесенной ротавирусной инфекции.

Эти дети в группу наблюдения включены не были, поскольку причиной улучшения их самочувствия и исчезновения жалоб было исключение молока из рациона.

При изучении возможных факторов, предрасполагавших к возникновению дисбактериоза у наших пациентов, мы подвергли подробному анализу акушерский анамнез их матерей. В результате была установлена высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у матерей во время беременности как в основной группе (54,54%), так и в контрольной (66,67%); кесарево сечение имело место в 7 (21,21%) случаях в основной группе и в 2 (11,11%) в контрольной; другие факторы наблюдались в единичных случаях. Из перенесенных до момента взятия под наблюдение заболеваний в обеих группах острые кишечные инфекции были зарегистрированы в 8 (24,24%) случаях в основной группе и в 6 (33,33%) – в группе контроля, острые заболевания верхних дыхательных путей, потребовавшие

проведения антибактериальной терапии, – в 10 (30,3%) и 4 (22,22%) случаях соответственно. Остальные заболевания наблюдались редко.

Таким образом, можно утверждать, что факторами риска развития дисбактериоза у детей младшего возраста являются наличие различных воспалительных заболеваний мочеполовой сферы у матерей и кесарева сечения в акушерском анамнезе; перенесенные острые кишечные инфекции; а также повторные заболевания органов дыхания, требовавшие антибактериальной терапии. Дисбиотические расстройства наиболее часто наблюдаются на фоне атопического дерматита, младенческих колик (у детей первого года жизни) и после перенесенных в недавнем времени острых кишечных инфекций.

Существенный интерес для нас представлял анализ частоты встречаемости той или иной формы дисбактериоза. Оказалось, что обратившиеся к гастроэнтерологу дети имели преимущественно вторую его степень (60,6 и 55,56% в основной и кон-

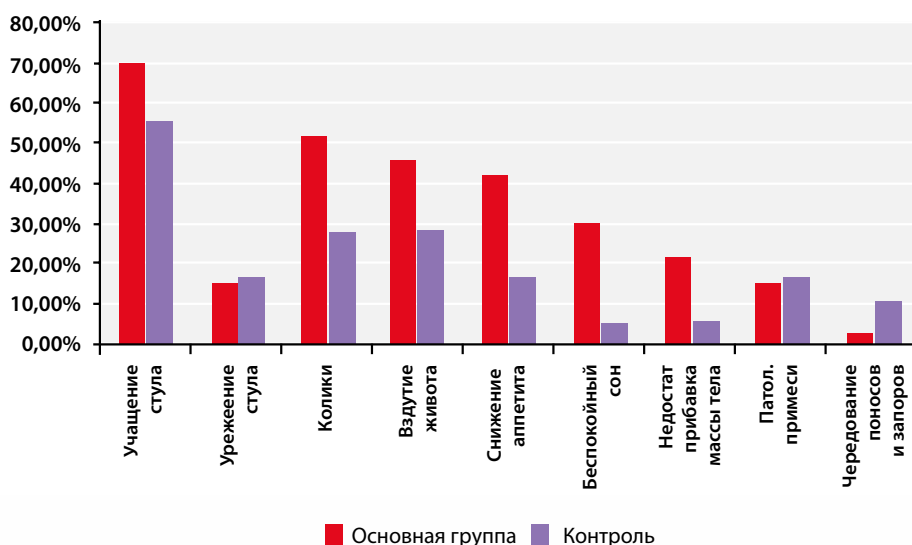


Рисунок 2. Жалобы пациентов, страдающих дисбактериозом

трольной группах соответственно); анаэробный дисбактериоз (со снижением уровня бифидо- и лактобактерий на 2–3 порядка) наблюдался в 21,21 и 16,67% случаев, аэробный (со снижением количества нормальной кишечной палочки) – в 15,15 и 11,11% случаев, смешанный – с такой же частотой, как и аэробный. Следует отметить, что значительно чаще, чем вышеуказанные варианты дисбактериоза, как в основной, так и в контрольной группах, наблюдался дисбактериоз, ассоциированный с условно-патогенной флорой (в 51,51 и 38,89% случаев соответственно), причем не обязательно имело место

снижение уровня нормальной микрофлоры. Анализ спектра условно-патогенной флоры показал, что у наших пациентов преобладали стафилококк (47,06 и 71,43% в основной и контрольной группах соответственно), протей (17,64 и 28,57% соответственно), кандиды и их ассоциации.

Наиболее частыми жалобами, отражающими клинические проявления дисбактериоза в обеих группах, были учащение стула до 3–5 раз в сутки (у 69,69% пациентов в основной группе и 55,56% в контрольной), колики (в 51,51 и 27,78% случаев соответственно), вздутие живота (у 45,45 и 27,78% больных соответственно)

Таблица 1. Динамика основных симптомов дисбактериоза на фоне и после лечения Энтерожерминой (n=30)

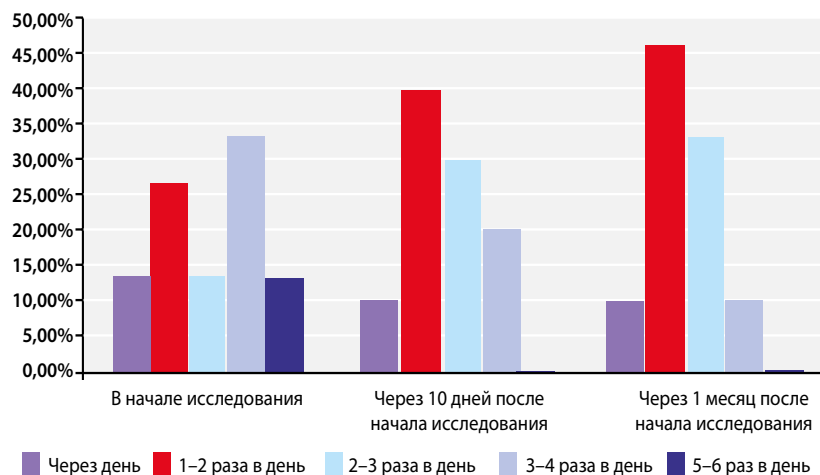
Симптом	В начале исследования	Через 10 дней после начала исследования	P1	Через 1 мес. от начала исследования	P2
Схваткообразные боли в животе	15 (50±9,13%)	12 (40±8,94%)	–	3 (10±5,48%)	<0,01
Интенсивность болей «+»	5 (16,67±6,8%)	6 (20±7,3%)	–	3 (10±5,48%)	–
Интенсивность болей «++»	10 (33,33±8,61%)	6 (20±7,3%)	–	0	<0,001
Снижение аппетита	13 (43,33±9,05%)	7 (23,33±7,71%)	–	7 (23,33±7,71%)	–
Срыгивания	3 (10±5,48%)	2 (6,67±4,56%)	–	1 (3,33±3,27%)	–
Вздутие живота	14 (46,67±9,11%)	4 (13,33±6,21%)	<0,001	4 (13,33±6,21%)	<0,001
Примесь зелени	8 (26,67±8,07%)	2 (6,67±4,56%)	–	2 (6,67±4,56%)	–
Примесь слизи	8 (26,67±8,07%)	2 (6,67±4,56%)	–	2 (6,67±4,56%)	–
Примесь крови в кале	2 (6,67±4,56%)	0	–	0	–



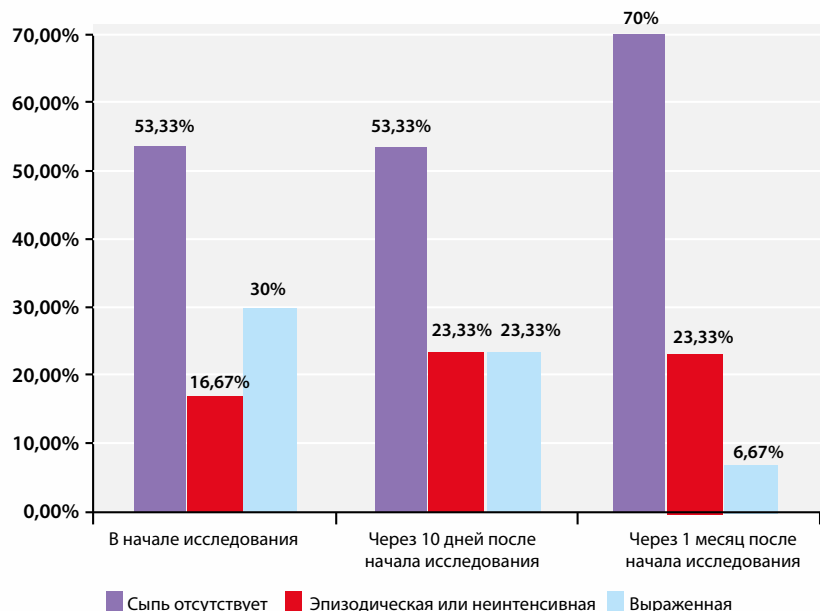
и снижение аппетита (у 42,42 и 16,67% пациентов) (рис. 2). Несколько реже наблюдались урежение стула, беспокойный сон и недостаточная прибавка массы тела. Следует отметить, что некоторая часть основных симптомов встречалась чаще и была более выражена в основной группе, т.е. получить положительный эффект от лечения в ней было сложнее.

Далее нами была проведена оценка динамики клинических проявлений дисбактериоза на фоне лечения пребиотиком Энтерожерминой, а также данных копрологического исследования и бактериограмм до и через 1 мес. после назначения 10-дневного курса этого препарата в сравнении с традиционной коррекцией дисбактериоза биопрепаратами.

Частоту встречаемости жалоб, отражающих клинические проявления кишечной диспепсии, частоту и характер стула оценивали в начале исследования, и далее в течение 10 дней применения Энтерожермины, а также через 1 и 3 мес. от начала исследования. Оценка переносимости и клинической эффективности препарата проведена у 30 детей в течение 1 месяца и у 18 – через 3 мес. Анализ данных табл. 1 показывает выраженную эффективность Энтерожерми-



**Рисунок 3.** Распределение различных вариантов частоты стула до и после лечения Энтерожерминой, n = 30



**Рисунок 4.** Частота встречаемости и степень выраженности проявлений аллергий на фоне и после курса лечения Энтерожерминой

**Таблица 2. Динамика копрологических изменений: синдром дисбактериоза и воспаления в толстой кишке**

Показатель	Основная группа, n=32		Р	Контрольная группа, n=15		Р
	до исследования	через 1 мес. после начала приема Энтерожермины		до исследования	через 1 мес. после начала приема биопрепаратов	
Переваримая клетчатка, ++, +++	14 (44,7±8,79%)	7 (21,8±7,31%)		8 (53,3±12,88%)	4 (26,6±11,42%)	<0,1
Крахмал, ++, +++	12 (37,5±8,56%)	7 (21,8±7,31%)		8 (53,3±12,88%)	5 (33,3±12,17%)	–
Йодофильная флора	17 (53,1±8,82%)	4 (12,5±5,85%)	<0,01	7 (46,6±12,88%)	5 (33,3±12,17%)	–
Лейкоциты	9 (28,1±7,95%)	3 (9,38±5,15%)	<0,05	4 (26,6±11,42%)	2 (13,3±8,78%)	–
Слизь	7 (21,8±7,31%)	0	<0,01	1 (6,7±6,44%)	2 (13,3±8,78%)	–

ны в отношении купирования схваткообразных болей в животе ( $p_2 < 0,01$ ), и снижения их интенсивности ( $p_2 < 0,001$ ), причем указанные эффекты развивались постепенно. Мы наблюдали также существенное, быстрое и стойкое снижение частоты встречаемости вздутия живота у наших пациентов ( $p_1$  и  $p_2 < 0,001$ ). На рис. 3, демонстрирующем динамику различных вариантов частоты стула (от 5–6 раз в сутки до 1 раза в 2–3 дня) на фоне и после лечения Энтерожерминой, хорошо видна отчетливая тенденция к ее нормализации: через 1 мес. у детей преимущественно имел место стул 1–2 или 2–3 раза в сутки.

Также было установлено, что на фоне лечения Энтерожерминой (вероятно, по мере коррекции имеющихся у пациентов группы наблюдения нарушений биоценоза кишечника) наблюдается снижение частоты встречаемости и существенное ( $p < 0,05$ ) снижение выраженности проявлений атопического дерматита (рис. 4).

В нашем наблюдении не было зарегистрировано ни одного случая появления каких-либо симптомов, свидетельствующих о непереносимости препарата ни со стороны кожи, ни со стороны ЖКТ.

При уточнении клинических проявлений дисбактериоза у 18 детей через 3 мес. после прове-

дения исследования отсутствие признаков кишечной диспепсии зарегистрировано в 16 (88,9%) случаях. У двоих пациентов имели место повторные выраженные проявления дисбактериоза после проведенной антибактериальной терапии: в одном случае – по поводу бронхита, в другом – отита.

При анализе результатов копрологических исследований нас интересовали показатели, отражающие синдром нарушения переваривания компонентов пищи (наличие мышечных волокон, нейтрального жира, жирных кислот и мыл) и синдром дисбактериоза с признаками воспаления в толстой кишке (наличие повышенного содержания переваримой клетчатки, крахмала, йодофильной флоры, лейкоцитов и слизи). Оценку динамики указанных синдромов проводили до и через 1 мес. после назначения 10-дневного курса Энтерожермины (основная группа,  $n=32$ ) или двухнедельного курса биопрепаратов (контрольная группа,  $n=15$ ).

При изучении частоты встречаемости признаков нарушения переваривания нутриентов установлена лишь тенденция к улучшению переваривания компонентов пищи без достоверных различий до и через 1 мес. после назначения лечения как в основной, так и в контрольной группе.

Оценка динамики симптомов, отражающих косвенные признаки дисбактериоза (табл. 2), позволила установить существенное снижение частоты обнаружения йодофильной флоры, повышенного содержания лейкоцитов и слизи в копрограммах через 1 мес. после назначения 10-дневного курса Энтерожермины, тогда как после биопрепаратов наметилась лишь тенденция к снижению частоты встречаемости переваримой клетчатки.

Полученные результаты анализа копрограмм позволяют предположить, что назначение как пробиотиков, так и биопрепаратов оказывает позитивное влияние на состояние биоценоза толстой кишки, более выраженное у пробиотика Энтерожермины, однако эти данные требовали уточнения и подтверждения. Поэтому нами был проведен анализ бактериограмм кала в динамике наблюдения у 33 детей основной группы и 15 – контрольной. В результате было установлено, что как после применения Энтерожермины, так и после назначения биопрепаратов имеет место нормализация уровня нормальной микрофлоры, однако влияние пробиотика Энтерожермины оказалось более существенным ( $p < 0,05$  для бифидобактерий,  $p < 0,01$  для лактобацилл и  $p < 0,01$  для нормальной кишечной палочки) и касалось всех компонен-

Таблица 3. Средние показатели уровня нормальной микрофлоры до и через 1 мес. после назначения лечения в группах наблюдения и контроля

Показатель	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий до лечения	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий через 1 мес после назначения Энтерожермины	P	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий до лечения	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий через 1 мес. после назначения биопрепаратов	P
Бифидобактерии	8,33±0,28	9,17±0,14	<0,05	8,08±0,22	8,98±0,15	<0,05
Лактобактерии	6,88±0,29	7,71±0,14	<0,01	6,92±0,38	7,5±0,15	–
Нормальная	7,03±0,33	8,03±0,13	<0,01	7,33±0,45	7,41±0,22	–
Кишечная палочка						

Таблица 4. Средние показатели уровня условно-патогенной микрофлоры в бактериограммах кала до и через 1 мес. после назначения Энтерожермины

Показатель	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий до лечения	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий через 1 мес. после назначения Энтерожермины	Р	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий до лечения	Средняя степень уровня бактерий в 1 г фекалий через 1 мес. после назначения биопрепаратов	Р
Протей	4,0±0,62	1,33±0,8	<0,05	3,66±0,54	4,0±0,7	–
Стафилококк	4,38±0,2	3,42±0,25	–	4,6±0,26	4,33±0,33	–
Клебсиелла	6,25±1,22	5,0±3,24	–	4,4±1,4	4,0±1,7	–
Кандиды	3,73±0,3	3,17±0,14	–	4,2±0,43	3,2±0,7	–
Клостридии	2,44±0,46	2,75±0,71	–	2,0±1,4	0	–
Энтеробактер	8,6±0,34	8,0±1,1	–	7,25±1,02	6,0±0,5	–
Цитробактер	6,0±0,88	7,0±1,04	–	0	0	–
Энтерококки	7,1±0,66	5,62±0,87	–	7,15±1,6	6,0±1,6	–

Таблица 5. Частота обнаружения повышенного уровня условно-патогенной микрофлоры в бактериограммах кала до и через 1 мес. после назначения Энтерожермины

Показатель	Частота обнаружения условно-патогенной микрофлоры до лечения	Частота обнаружения условно-патогенной микрофлоры через 1 мес. после начала приема Энтерожермины	Р	Частота обнаружения условно-патогенной микрофлоры до лечения	Частота обнаружения условно-патогенной микрофлоры через 1 мес. после начала приема биопрепаратов	Р
Протей	5 (15,15±6,24%)	0	<0,05	3 (20±10,33%)	1 (6,7±6,44%)	–
Стафилококк	21 (63,63±8,37%)	14 (42,42±8,6%)	<0,05	9 (60±12,64%)	7 (46,7±12,8%)	–
Клебсиелла	4 (12,12±5,68%)	1 (3,03±2,98%)	–	4 (26,7±11,4%)	3 (30±11,3%)	–
Кандиды	9 (27,27±7,75%)	6 (18,2±6,71%)	–	5 (33,3±12,2%)	1 (6,7±6,44%)	<0,05
Клостридии	2 (6,06±4,15%)	1 (3,03±2,98%)	–	2 (13,33±8,8%)	0	–

тов нормальной микрофлоры, т.е. *B. clausii* в процессе своей жизнедеятельности создают благоприятные условия для восстановления нормофлоры, способствуя росту как анаэробной, так и аэробной нормальной микрофлоры толстой кишки (табл. 3). Поскольку лактобактерии обладают доказанной антагонистической активностью в отношении ряда условно-патогенных микробов, а кишечная палочка, кроме того, имеет хорошо выраженный иммуностимулирующий эффект, можно предполо-

жить, что у Энтерожермины, кроме непосредственного влияния на патогенные микроорганизмы, описанного в литературе, будет иметь место и опосредованный (через стимуляцию роста нормофлоры) выраженный эффект как в отношении подавления условно-патогенной кишечной флоры, так и иммуномодуляции.

При оценке влияния назначенного лечения на показатели условно-патогенной микрофлоры мы анализировали как их средний уровень (табл. 4), так и частоту

встречаемости их повышенного уровня (табл. 5) в обеих группах до и после лечения. Установлено, что применение Энтерожермины привело к существенному снижению частоты встречаемости повышенного уровня стафилококков и протей ( $p<0,05$ ), а также средней степени уровня протей ( $p<0,05$ ). Существенный интерес для нас также представляла частота встречаемости и степень выраженности кандидоза кишечника, поскольку существует мнение, что пробиотики (в частности, сахаромикеты)



могут способствовать повышению уровня грибов рода кандид. В нашем исследовании этот факт не получил подтверждения: после курса лечения Энтерожерминой частота встречаемости и степень выраженности кандидоза не повысилась, а имела тенденцию к снижению. Хотя следует отметить более значительную эффективность биопрепаратов в отношении грибковой флоры.

### Выводы

Значимыми факторами риска дисбактериоза у детей младшего возраста в настоящее время являются наличие различных воспалительных заболеваний мочеполовой сферы матерей во время беременности и кесарева сечения в родах; перенесенные острые кишечные инфекции; а также повторные заболевания органов дыхания, требовавшие антибактериальной терапии. Дисбиотические расстройства наиболее часто наблюдаются на фоне атопического дерматита и младенческих колик (у детей первого года жизни).

Клиническими проявлениями дисбактериоза являются учащение стула до 3–5 раз в сутки (более чем у половины пациентов), схваткообразные боли в животе или младенческие колики, эпизоды вздутия живота и снижение аппетита.

Среди различных вариантов дисбактериоза, требующих коррекции, наиболее часто встречается ассоциированный с условно-патогенной флорой и преобладанием стафилококка (47,06 и 71,43% в основной и контрольной группах соответственно), протей (17,64 и 28,57% соответственно), кандид и их ассоциаций.

Оценка особенностей дисбактериоза у детей, обратившихся на амбулаторный прием к гастроэнтерологу, указывает на необходимость применения у них пробиотика с комплексным воздействием на микрофлору (включающим стимуляцию нормофлоры, подавление условно-патогенной, иммуномодулирующий и противоаллергический эффекты), которым может быть Энтерожермина.

Назначение пробиотика Энтерожермины приводит к посте-

пенному и стойкому купированию схваткообразных болей в животе (или снижению их интенсивности), способствует нормализации частоты стула и урежению эпизодов вздутия живота у детей с различными вариантами дисбактериоза.

Применение Энтерожермины способствует повышению уровня таких важнейших компонентов нормальной микрофлоры кишечника, как бифидобактерии ( $p<0,05$ ), лактобациллы ( $p<0,01$ ) и нормальная кишечная палочка ( $p<0,01$ ), обладая более выраженным позитивным эффектом, чем биопрепараты, что подтверждается также результатами копрологических исследований.

Через 1 месяц после назначения 10-дневного курса Энтерожермины зарегистрировано снижение частоты встречаемости повышенного уровня и средних показателей золотистого стафилококка и протей у детей с ассоциированным дисбактериозом.

Препарат обладает хорошей переносимостью и не способствует повышению уровня кандид в бактериограммах кала.

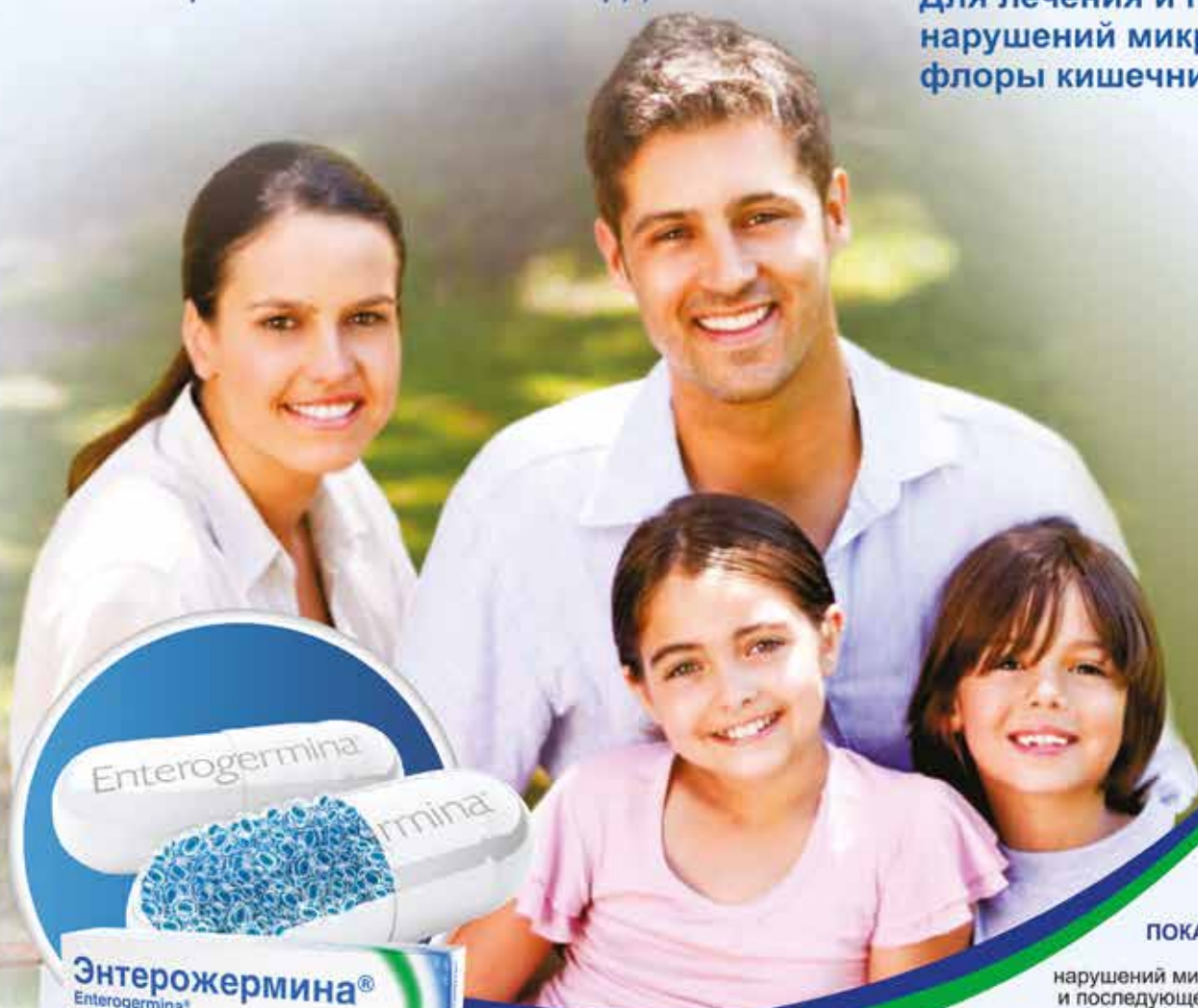
### Список литературы

1. Хавкин А.И. Нарушения микроэкологии кишечника. Принципы коррекции: метод. рекоменд. – М., 2004. – 40 с.
2. Корниенко Е.А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: учеб. пособие. – М., 2006. – 48 с.
3. Ильина Н.О., Мазанкова Л.Н. и др. // Гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С.32–39.
4. Назаренко О.Н., Твардовский В.И., Дайнович В.В., Дечко Е.В. // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей – 2005: материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2005. – С.324–325.
5. Назаренко О.Н., Твардовский В.И., Рожанец А.Н. и др. // Мед. новости. – 2006. – №2. – С.121–129.
6. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Применение про- и пребиотиков при дисбиозе кишечника у детей: метод. пособие. – СПб., 2004. – 23 с.
7. Пробиотики и пребиотики: Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. – World Gastroenterology Organisation, 2008. – 24 с.
8. Fuller R. // J. Appl. Bacteriol. – 1989. – Vol.66. – P.365–378.
9. Kamm M.A. // Eur. J. Surg. – 2001. – Vol.586, Suppl. – P.30–33.
10. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. // Eur. J. Nutr. – 2002. – Vol.41, suppl. 1. – P.132–137.
11. Saaverda J. // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol.95, suppl. 1. – P.16–18.
12. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. // Pediatrics. – 2007. – Vol.119. – P.124–130.
13. Nista E.S. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol.20. – P.1181–1188.
14. Корниенко Е.А. // Вопр. совр. педиатрии. – 2005. – Т.4, №1. – С.3–6.
15. Ciffo F. // Chemioterapia. – 1984. – Vol.3. – P.45–52.
16. Ченчи Г., Трота Ф. и др. // Журн. прикладной микробиологии. – 2006. – №101. – С.1208–1215.
17. Urdaci M. et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol.38. – P.86–90.
18. Ciprandi G., Vizzacaro A. et al. // Allergy. – 2005. – Vol.60. – P.702–703.

# Энтерожермина®

Споры *Bacillus clausii* 2 млрд

Для лечения и профилактики  
нарушений микробной  
флоры кишечника



**Энтерожермина®**  
Enterogermina®

Споры *Bacillus clausii*, нечувствительные к антибиотикам  
Антибиотикостойкие споры *Bacillus clausii* спорамины

Капсулы 2 энтеромера по 12  
капсул по 2 энтеромера по 12

РК-ЛС-584015169  
КР-23-5-4015168

sanofi aventis

ВАС.14.02.02.1A

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА**

**АНТИТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

**ВЫРАБАТЫВАЕТ ВИТАМИНЫ,  
В ЧАСТНОСТИ, ГРУППЫ «В»**

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение и профилактика нарушений микробной флоры кишечника и последующего эндогенного нарушения витаминного баланса
- лечение по восстановлению кишечной микробной флоры, изменённой в ходе лечения антибиотиками или химиотерапевтическими средствами
- острые и хронические желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, характерные для интоксикации или нарушений микробной флоры кишечника и нарушений витаминного баланса

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Детям от 6 до 12 лет: по 1 капсуле 1 или 2 раза в день.  
Детям старше 12 лет и взрослым: по 1 капсуле 2 или 3 раза в день.  
Продолжительность лечения определяется индивидуально врачом и составляет от 6 до 14 дней.  
Принимать, запивая небольшим количеством воды или другого напитка.  
Если больному трудно проглотить капсулу, особенно в случае детей младшего возраста, лучше использовать суспензию для перорального приема.

## 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

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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 возможен во время беременности и в период лактации.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**  
Без рецепта

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан,  
050016, Алматы, ул. Куняева 216  
телефон: 8-727-244-50-96  
факс: 8-727-258-26-96  
www.sanofi-aventis.com

**SANOFI**

РК-ЛС-584015169 от 26.01.2013г.  
Регистрация № К24018100000141 от 26.04.2014г.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



# Муколитики в практике педиатра



Супрун Э.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Не важно, что вызывает болезнь,  
важно, что ее устраняет*

Авл Корнелий Цельс

**Кашель является одним из самых распространенных симптомов поражения органов дыхания и частым поводом обращения пациента к врачу. Так, по данным эпидемиологических опросов населения, постоянный кашель имеется у 18% жителей США, 16% жителей юго-восточной Англии и у 11% населения Швеции. Чаще всего наличие кашля говорит о проблемах органов дыхания, однако помимо них существует более 50 причин появления кашля.**

Во всем мире заболевания органов дыхания занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости, при этом среди воспалительных заболеваний респираторного тракта лидирует инфекционная патология (не менее 90% всех болезней дыхательных путей). Особенно остро проблема кашля и заболеваний органов дыхания стоит в педиатрии, ведь дети в 4 раза чаще страдают инфекциями верхних дыхательных путей – например, острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее массовым заболеванием детей, особенно в возрасте от 6 мес. до 6 лет. Особую тревогу вызывают так называемые часто болеющие дети, число которых постоянно увеличивается. Доказано, что дети этой группы, часто болеющие ОРИ, составляют группу риска по развитию острых бронхитов, бронхиолитов, формированию рецидивирующих бронхитов (включая обструктивные формы) и хронической бронхолегочной патологии. При этом, с одной стороны, проявление

этих инфекций крайне негативно сказывается на здоровье детей, а с другой стороны – при наличии кашля обычно ухудшается сон ребенка и, как следствие, сон родителей, в результате чего снижается их дневная активность. Многочисленными исследованиями подтверждено, что при повторных респираторных заболеваниях усугубляются проблемы иммунного статуса ребенка, а также рецидивирующие инфекции приводят к повышенной сенсibilизации организма и формированию функциональных нарушений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Таким образом, частые респираторные заболевания запускают «порочный круг» проблем как различных органов и систем пациентов, так и здоровья в целом, чем наносят также и значительный экономический ущерб, который связан с затратами на лечение детей и оплату листов нетрудоспособности родителей. Таким образом, эффективное лечение кашля у ребенка косвенно определяет степень ра-

ботоспособности его родителей.

**Кашель** – сложный защитный рефлекс, возникающий в ответ на механическое или химическое раздражение рецепторов гортани и нижних дыхательных путей. Дыхательные пути являются основными входными «воротами» для инфекционных агентов. Поэтому воспалительные заболевания отделов дыхательного тракта (и сопровождающий их кашель) возникают как результат выполнения ими своих функций, в том числе защиты организма.

Что помогает защитить респираторный тракт от инфекционных агентов и раздражающих факторов окружающей среды? Местная система защиты состоит из специфических и неспецифических факторов. Специфическая защита осуществляется с участием лимфоэпителиального глоточного кольца (кольца Вальдейера-Пирогова) и ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue). Неспецифическую защиту осу-



ществляют фагоцитирующие клетки и гуморальные факторы, содержащиеся в слое слизи, выстилающем всю поверхность дыхательных путей (интерфероны, лизоцим, опсонины, потенцирующие фагоцитоз; система комплемента).

**Слизистая оболочка полости носа** содержит клетки мерцательного эпителия, волоски которого совершают движения сзади к хоанам (бокаловидные клетки, вырабатывающие слизь, и базальные клетки, способствующие регенерации эпителия). Также в слизистой оболочке находятся железы, которые секретируют множество веществ (лизоцим, лактоферрин, ингибитор лейкопротеазы, секреторный IgA и др.), играющих важную роль в защите от воздействия некоторых медиаторов воспаления, бактерий и вирусов. Интерстициальная оболочка содержит лимфоциты, фибробласты и тучные клетки, которые располагаются вблизи нервов и кровеносных сосудов. Кровеносная система носа представлена артериями, венами и артериовенозными анастомозами, а также густыми сплетениями, благодаря которым вдыхаемый воздух согревается. Слизистая оболочка дыхательных путей постоянно подвергается высушивающему действию вдыхаемого воздуха. Защиту от него осуществляет трахеобронхиальный секрет, образование которого относится к обязательным условиям нормального функционирования дыхательной системы.

**Трахеобронхиальный секрет** покрывает поверхность слизистой оболочки респираторного тракта, увлажняет и защищает клетки эпителия. Этот секрет сложен по составу, продуцируется слизистыми и серозными клетками подслизистых желез, бокаловидными клетками и клетками Клара. В него входит сурфактант аль-

веолярных пневмоцитов, компоненты плазмы, местно-секретируемые белки, продукты распада микроорганизмов и собственных клеток. Установлено также, что бронхиальный секрет в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом за счет содержащихся в нем иммуноглобулинов и неспецифических факторов защиты (лизоцим, опсонины, трансферрин и пр.). По физико-химической структуре трахеобронхиальный секрет является многокомпонентным коллоидным раствором, который состоит из двух фаз: жидкой (золь) и гелеобразной, нерастворимой. Золь непосредственно обволакивает слизистую оболочку, а в его составе содержатся электролиты, сывороточные компоненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. По мере перемещения секрета от терминальных бронхиол к бронхам он смешивается с содержимым мукоидных желез и бокаловидных клеток, формируя верхний, наружный, нерастворимый слой бронхиального секрета (гель). Гель имеет фибриллярную структуру и образуется преимущественно за счет синтезированных местно макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками. Эта фаза секрета способна перемещаться только после превышения предела текучести, когда разрываются поперечные дисульфидные и водородные связи. В жидком слое толщиной 5 мкм реснички мерцательного эпителия совершают постоянные колебательные движения и как бы «подталкивают» наружный слой геля, который «скользит» по более жидкому слою в бронхах и трахее в сторону гортани, а в носу – по направлению к глотке. Этот процесс – мукоцилиарный транспорт или мукоцилиарный клиренс – является



важнейшим механизмом, обеспечивающим очищение респираторного тракта.

**Мукоцилиарный клиренс (МЦК)** является одним из основных механизмов системы местной защиты и обеспечивает барьерную, иммунную и очистительную функции дыхательной системы. При этом очищение дыхательных путей от чужеродных частиц и микроорганизмов происходит благодаря оседанию их на слизистых оболочках и последующему выведению вместе с трахеобронхиальным секретом. Благодаря этому существенно укорачивается продолжительность возможного контакта микроорганизмов с клетками слизистых оболочек дыхательных путей и, следовательно, значительно затрудняется инвазия возбудителей в трахеобронхиальный эпителий. В норме суточный объем бронхиального секрета колеблется в широких пределах – от 10–15 мл до 100–150 мл (в среднем 0,1–0,75 мл на 1 кг массы тела), который попадает в глотку и проглатывается. Однако скорость выведения трахеобронхиального секрета из нижних дыхательных путей зависит не только от функциональной активности мерцательного эпителия, но и от реологических свойств самого секрета.

**Свойства секрета.** В физиологических условиях трахеобронхиальный секрет характеризуется низкой вязкостью и хорошей текучестью, что зависит от пропорции воды и входящих в его состав гликопротеинов – гидрофильных кислых сиаломуцинов (55%), гидрофоб-

ных нейтральных фукумуцинов (40%) и сульфомуцинов (5%). Повышение вязкости секрета может быть обусловлено нарушениями водно-электролитного тока через слизистую оболочку (например, при дегидратации), а также воспалением, сопровождающимся гиперпродукцией бокаловидными клетками бедной сиаломуцинами густой слизи.

Нарушение мукоцилиарного транспорта – один из основных факторов патогенеза воспалительных респираторных заболеваний. При острых воспалительных заболеваниях изменяется качественный состав секрета – уменьшается содержание воды, увеличивается синтез нейтральных и снижается продукция кислых муцинов. Секрет становится вязким, что существенно ухудшает его текучесть и снижает скорость продвижения по респираторному тракту. Кроме того, между молекулами муцинов образуются дисульфидные мостики, водородные и электростатические связи, что также повышает вязкость секрета, усиливает эффект гидрофобности и увеличивает адгезивность. При хронических заболеваниях развивается гиперплазия бокаловидных клеток (увеличивается их количество, площадь распространения и повышенная продукция секрета), а также функциональные и/или структурные нарушения мерцательного эпителия. Ухудшение реологии бронхиального секрета на фоне увеличения его количества и нарушения колебательной активности ресничек мерцательного эпителия приводит к качественным изменениям всех компонентов МЦК – значительному снижению его скорости отсутствию адекватного дренажа бронхиального дерева. Образуется застой бронхиального содержимого, нарушения респираторно-вентиляционной функции легких и колонизация нижних дыхательных путей респираторными микроорганизмами, а неизбежное инфицирование (если до этого

воспаление было асептическим) – к развитию бронхолегочного воспаления, что усугубляет воспалительный процесс и усиливает дальнейшее повреждение слизистой оболочки бронхов. При этом развивается дисфункция легких – вязкий секрет и скопление слизи в дыхательных путях могут вызывать бронхиальную обструкцию вплоть до развития ателектазов в тяжелых случаях. В свою очередь, сами инфекционные агенты и их токсины оказывают неблагоприятное воздействие на слизистые оболочки дыхательных путей. Следовательно, изменение реологических свойств мокроты и снижение мукоцилиарного транспорта, нарушение дренажной функции бронхиального дерева могут привести не только к вентилиационным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного и/или осложненного течения воспалительного процесса и способствовать его хронизации.

Когда мукоцилиарный клиренс становится неэффективным, включаются дополнительные механизмы очищения бронхов. Компенсаторным механизмом очищения дыхательных путей в такой ситуации является кашель или «внезапный взрывной выдох».

Кашель является физиологическим механизмом, который предназначен для восстановления проходимости дыхательных путей и выведения из дыхательных путей инородных веществ (аспиринированных инородных тел инфекционного и неинфекционного генеза, желудочного содержимого) и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета (мокроты с адсорбированными микроорганизмами и вирусами, частичками пыли). Кашлевой клиренс является частью мукоцилиарного клиренса, с помощью которого выводятся не только ингалированные микроорганизмы, но и продукты

клеточного распада, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Кашлевой центр располагается в продолговатом мозге. Кашлевые рецепторы дыхательных путей представлены двумя типами нервных окончаний:

- ❖ быстроадаптирующиеся или ирритантные рецепторы, реагирующие на механические, термические и химические раздражители, расположенные в проксимальных отделах респираторного тракта;
- ❖ С-волокна, стимулируемые провоспалительными медиаторами (простагландины, брадикинины, субстанция Р и др.) и локализуемые в дистальных отделах.

Механизм развития кашля связан с раздражением рецепторов блуждающего нерва, сконцентрированных в области рефлексогенных зон (слизистая оболочка гортани, бифуркация трахеи, крупные бронхи), передачей нервных импульсов в кашлевой центр. При его возбуждении формируется ответная реакция – глубокий вдох, а затем синхронное сокращение мышц гортани, бронхов, грудной клетки, живота и диафрагмы при закрытой голосовой щели с последующим ее открытием и коротким, форсированным толчкообразным выдохом – создается стремительный воздушный поток, который увлекает за собой и выводит слизь и инородные частицы из просвета дыхательных путей. Важно помнить, что редкие кашлевые толчки абсолютно нормальны, они удаляют скопление слизи из гортани. Так, здоровые дети кашляют в среднем 10–15 раз за день, чаще в утренние часы.

Защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах трахеобронхиального секрета. При воспалительных заболеваниях, когда перистальти-

ческие движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренажа, кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. При этом он возникает как при воздействии механических и химических раздражителей на «быстрые» ирритативные рецепторы, так и медиаторов воспаления – на «медленные» С-рецепторы. Кроме того, кашель может быть вызван раздражением рецепторов, расположенных в области наружного слухового прохода, слизистой оболочки придаточных пазух носа и глотки, на плевре, брюшине, диафрагме, перикарде. Он может встречаться при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и др.

**Лечение кашля** следует начинать с устранения его причины. Из общих рекомендаций можно отметить достаточное потребление жидкости и увлажненный воздух в комнате. Нельзя забывать, что кашель не является самостоятельным заболеванием, а только клиническим симптомом какого-либо патологического состояния или нозологической формы, поэтому первоначально необходимо провести соответствующий алгоритм диагностики, а затем – выбрать этиотропное и патогенетическое лечение основного заболевания. При эффективном лечении кашель исчезает. Необходимость же в лечении собственно кашля, т.е. назначение противокашлевой терапии, показано лишь в тех случаях, когда кашель не выполняет свою защитную функцию, т.е. не способствует очищению дыхательных путей.

Эффективность терапии кашля прежде всего зависит от правильного и своевременно установленного диагноза заболевания. Для уточнения причин развития кашля необходима подробная характеристика этого симптома. При этом целесообразно об-

ращать внимание на его частоту, интенсивность, тембр, периодичность, продуктивность мокроты и другие клинические особенности. Такой детальный анализ позволяет выявить специфические черты кашля, характерные для определенных заболеваний, и определить тактику лечения пациента.

**Кашель классифицируют следующим образом:**

- ❖ по продолжительности – эпизодический, кратковременный, приступообразный и постоянный;
- ❖ в зависимости от длительности – острый (продолжительность от 1 до 3 нед.) и хронический (продолжительностью свыше 3 нед.);
- ❖ в зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты, т.е. продуктивности, – сухой и влажный кашель. При этом продуктивность кашля зависит как от характера заболевания, так и от фазы воспалительного процесса.

Самая частая причина острого кашля – ОРИ, острый трахеобронхит, острый бронхит, бактериальный синусит, пневмония, аспирация, дебют бронхиальной астмы, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Хроническим кашлем сопровождаются астма (и ее кашлевой вариант), хронические воспалительные заболевания носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), объемные процессы в средостении, описан невротический (психогенный) кашель.

Многообразие причин, вызывающих кашель, сложность его патогенеза и возможность развития осложнений исключают бездумность и упрощенность в выборе терапии этого симптома, особенно у детей. Более того, изучение механизмов возникновения кашля позволяет не только точно установить характер поражения респираторного тракта, но и опре-

делить наиболее оптимальный вариант противокашлевой терапии.

Важно помнить, что лечение кашля не сводится к его подавлению. Только в тех случаях, когда кашель теряет свою физиологическую целесообразность, является мучительным, навязчивым, малопродуктивным и приносит физический и психологический дискомфорт (нарушает сон, существенно снижает качество жизни пациента) – требуется симптоматическое лечение кашля. Решение вопросов о необходимости и рациональном выборе противокашлевого препарата всегда принимает врач, так как выбор противокашлевого препарата проводится индивидуально.

### **Медикаментозная терапия кашля**

Лекарственные средства, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля, подразделяют на противокашлевые и мукоактивные. При этом рациональное их применение требует строго дифференцированного подхода к каждой клинической ситуации. Выбор конкретных лекарственных средств зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, индивидуальных особенностей пациента, а также от фармакологических характеристик самих препаратов.

С целью подавления кашлевого рефлекса используются **противокашлевые препараты**. Показаниями к применению противокашлевых лекарственных средств являются те клинические состояния, при которых отмечается сухой, частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита (мучительный, «истощающий» кашель). В то же время противокашлевые препараты, независимо от их механизма действия, противопоказаны при легочных кровотечениях, бронхообструктивных состояниях и во всех случаях гиперпродукции трахеобронхиального секрета.

**Мукоактивные** лекарственные средства – большая группа



лекарственных средств, которая трудно классифицируема из-за ее разнородности. Условно все препараты разделяются по источнику их происхождения: растительные или синтетические или по основным механизмам их действия: отхаркивающие, разжижающие мокроту, уменьшающие вязкость мокроты, стимулирующие секретобразование с новыми свойствами.

Тактика применения мукоактивных препаратов следующая. В начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию, при непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукоурегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Поэтому нормализации слизеобразования и эвакуации бронхиального секрета при большинстве заболеваний органов дыхания придается большое значение.

Среди существующего разнообразия препаратов, облегчающих отхаркивание, следует отметить группу синтетических муколитических препаратов. Особое место в этой группе занимает амброксол. АМБРОСАН компании «PRO.MED. CS Praha a.s.», Чехия, содержит в составе амброксола гидрохлорид, который относится к синтетическим производным алкалоида вазицина, получаемого из индийского кустарника *Adhatoda vasica*. АМБРОСАН представляет собой активный метаболит бромгексина, предшественника амброксола, но превосходит его по скорости действия и клинической эффективности. Действие амброксола можно условно разделить на прямое влияние на мукоцилиарный клиренс, противовоспалительное, иммуностимулирующее и антиоксидантное.

Влияние на МЦК у АМБРОСАНА является комплексным и состоит из следующих компонентов:

- ❖ муколитическое действие –

препарат потенцирует активность ферментов, способствующих разжижению бронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот;

- ❖ мукокинетическое действие – активизирует движение ресничек мерцательного эпителия, оказывая секретомоторное действие и восстанавливая мукоцилиарный транспорт;

- ❖ мукоурегуляторное действие – нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, уменьшает количество кист слизистой оболочки дыхательных путей и активизирует продукцию серозного компонента.

Очень важным свойством АМБРОСАНА является его способность увеличивать количество сурфактанта, как усиливая его синтез в клетках Клара и альвеолярных пневмоцитах II типа, так и препятствуя его распаду. Сурфактант начинает вырабатываться на 20–24-й неделе эмбрионального развития плода, полностью система сурфактанта созревает к 35–36-й неделе внутриутробного развития и интенсивный выброс его происходит в момент родов. Нарушение синтеза сурфактанта и ускоренное его разрушение могут происходить при различных патологических состояниях и лечебных манипуляциях: гипоксии, воспалительных процессах в легких, мелких бронхах и бронхиолах, инфекции дыхательных путей (особенно грамотрицательной флорой, микоплазмой), сахарном диабете, длительном (4–6 ч.) фторотановом наркозе, искусственной вентиляции легких и др.

В ряде клинических исследований доказано, что только для двух препаратов доказана способность ускорять созревание легочной ткани плода при угрозе преждевременных родов. Это глюкокортикоиды и АМБРОСАН, при-

чем эффективность их вполне сопоставима. Эти препараты снижают частоту дистресс-синдрома новорожденных в 2–3 раза, но при этом амброксол несравненно более безопасен, чем глюкокортикоиды. Доказано, что если мать принимает АМБРОСАН, то у плода стимулируется синтез сурфактанта и это эффективно помогает при профилактике и лечении респираторного дистресс-синдрома и пульмонального шока у новорожденных.

Важное место в лечении инфекций органов дыхания (пневмонии и др.) принадлежит антибактериальной терапии. Однако назначение этиотропной терапии далеко не всегда оказывает необходимый быстрый эффект. Антибиотики существенно повышают вязкость бронхиальной слизи вследствие лизиса микробных тел, лейкоцитов и высвобождения ДНК. Чрезмерная вязкость бронхиальной слизи затрудняет проникновение в нее антибиотиков.

Важным является тот факт, что АМБРОСАН потенцирует действия антибиотиков. На сегодняшний день опубликован ряд работ, в которых исследовалось взаимодействие амброксола с антибиотиками. В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что амброксол приводит к увеличению скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань без изменений концентраций антибиотиков в плазме крови. Сочетанная терапия антибиотиков и амброксола у больных приводит к статистически достоверному повышению в бронхиальном секрете концентрации антибиотиков группы  $\beta$ -лактамов и макролидов, уменьшению выраженности кашля и улучшению отхождения мокроты по сравнению с пациентами, получавшими только антибиотиков. У детей с острой пневмонией комбинированная терапия амброксолом с  $\beta$ -лактамами или макролидами раньше, чем у детей, получавших только антибакте-

риальную терапию, уменьшились кашель и хрипы в грудной клетке, нормализовалась рентгенологическая картина (79% по сравнению с 53%,  $p < 0,01$ ). Так, сочетанное применение АМБРОСАНА с антибиотиками улучшало течение заболевания при бактериальных инфекциях легких и уже на 3-й день терапии отмечалось улучшение характера кашля, исчезновение одышки, а также изменение характера мокроты (от гнойной до прозрачной слизистой).

Доказано, что у АМБРОСАНА отчетливо проявляется иммуномодулирующее действие, которое, очевидно, также вносит свой вклад в эффективность комбинации препарата с антибиотиками. Так, амброксол усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывая подавляющее действие на продукцию мононуклеарами медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность.

Ферментная антиоксидантная активность АМБРОСАНА показана в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных моделях. Препарат может подавлять перекисное окисление липидов и увеличивать антиоксидантную активность, которая является одним из механизмов, защищающим ткани легкого от повреждения. Кроме того, препарат способен угнетать продукцию мононуклеарными клетками медиаторов воспаления интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, стимулировать активность макрофагов. Предполагают, что ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно улучшить течение лейкоцит-обусловленного легочного повреждения. В опытах *in vitro* показано ингибирующее действие амброксола на хемотаксис нейтрофилов.

АМБРОСАН обладает также противоотечным действием, что особенно важно при лечении

воспалительных заболеваний легких. Была показана способность амброксола подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток, что способствует, по видимому, уменьшению бронхиальной гиперреактивности.

Следует подчеркнуть, что АМБРОСАН сочетается с бронхолитиками – препаратами, которые стабилизируют бронхиальную стенку, расширяют бронхи и способствуют тому, что мокрота начинает эффективно удаляться из легких. Поэтому эти две группы препаратов нередко применяют совместно: бронхолитики расширяют бронхи, а АМБРОСАН выводит разжиженную мокроту.

АМБРОСАН удобен в применении – это капли, которые принимают внутрь во время приема пищи с небольшим количеством жидкости, 1 мл раствора содержит 7,5 мг Амброксола гидрохлорида. Доза препарата для детей до 2 лет составляет 7,5 мг (1 мл) 2 раза в день, для детей от 2 до 6 лет – 7,5 мг (1 мл) 3 раза в день, для детей от 6 до 12 лет – 15 мг (2 мл) 2–3 раза в день. Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 30 мг (4 мл) 3 раза в день. Действие АМБРОСАНА проявляется через 1–2 часа после приема, продолжительность действия составляет 6–12 ч. в зависимости от дозы. АМБРОСАН практически полностью абсорбируется из ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 2,5 часа. Период полувыведения амброксола из плазмы составляет 9–10 ч.

Показаниями к применению препарата служат острые и хронические болезни органов дыхания, включая бронхиты, бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь. Препарат можно использовать у детей любого возраста, даже у недоношенных. Возможно применение у беременных женщин во 2 и 3-м триместре беременности, в том числе при угрозе невынашивания для профилактики дистресс-синдрома новорожденного.

Подводя итог этой сложной темы, следует еще раз сделать акцент на том, что лечение заболеваний, сопровождающихся кашлем, – важная и сложная задача. Кашель является специфическим признаком многих заболеваний, поэтому помощь пациенту должна начинаться с установления диагноза и подбора соответствующей схемы фармакотерапии. Использование противокашлевых препаратов обосновано только при сухом, навязчивом, мучительном, болезненном кашле, который нарушает сон и аппетит пациента. Во всех других ситуациях необходимо помнить, что кашель является необходимой защитной реакцией организма в ответ на нарушения проходимости дыхательных путей. Выбор мукоактивного препарата должен быть строго индивидуальным и учитывать как фармакологические характеристики лекарственного средства и их возможные нежелательные эффекты, так и индивидуальные особенности пациента (характер патологического процесса, возраст, преморбидный фон и др.).

АМБРОСАН отличается множественностью действия (разжижает застойную вязкую мокроту и уменьшает количество и вязкость секрета; ускоряет транспорт слизи; повышает проникновение антибиотиков в очаги инфекции в дыхательных путях; стимулирует образование эндогенного сурфактанта), что определяет целесообразность его применения в педиатрии практически при всех заболеваниях органов дыхания с явлениями мукостаза. Кроме того, АМБРОСАН занимает особое место в детской пульмонологии, так как применяется для потенцирования действия антибиотиков, профилактики респираторного дистресс-синдрома, в том числе у недоношенных детей, а также может применяться при широком спектре бронхолегочных заболеваний, в том числе и у беременных, и при этом совместим практически со всеми препаратами, которые применяются в терапии дыхательных путей.

# НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ И ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, Г. АЛМАТЫ



## Уважаемые коллеги и друзья!

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней является ведущим лечебным учреждением Республики Казахстан, где ежегодно оказывается помощь пациентам с наиболее сложными кардиологическими, эндокринологическими, ревматологическими, аллергическими, гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Институт располагает инновационными лечебно-диагностическими технологиями и оказывает широкий спектр медицинских услуг, соответствующих международным стандартам.

Клиническая база института отвечает всем современным требованиям лечебного, диагностического, стационарно-поликлинического, профилактического предприятия.

В нашем коллективе работают специалисты самого высокого класса, способные стать надежными союзниками в сохранении здоровья населения Республики Казахстан!

В структуре НИИ функционируют:

- консультативно-диагностическое отделение с приемным покоем;
- отделение реанимации и интенсивной терапии;
- отделение эндоваскулярной хирургии;
- отделение аритмологии и интервенционной кардиологии;
- отделение кардиологии;
- терапевтическое отделение с терапевтическими, эндокринологическими, гастроэнтерологическими, аллергологическими и ревматологическими койками;
- дневной стационар;
- хозрасчетный стационар;
- отделение функциональной, ультразвуко-

вой и эндоскопической диагностики;

- клинико-диагностическая лаборатория;
- отделение лучевой диагностики;
- физиотерапевтическое отделение.

В клинике применяются современные новые технологии для диагностики и лечения больных кардиологического и терапевтического профилей:

- диагностическая коронарография;
- вентрикулография;
- баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий;
- имплантация электрокардиостимуляторов (одно-, двух-, трехкамерные, кардиовертер-дефибрилляторы, кардиовертер-дефибриллятор с сердечной ресинхронизирующей терапией);
- хирургические методы лечения нарушений проводящей системы сердца путем радиочастотной абляции;
- катетерная симпатическая денервация почечных артерий у больных с рефрактерной артериальной гипертензией;
- лигирование и склерозирование варикозно-расширенных вен пищевода при циррозах печени;
- радионуклидная диагностика;
- компьютерная томография с контрастированием сосудов;
- пункционная биопсия печени и почек;
- УЗИ-диагностика внутренних органов и магистральных сосудов;
- фиброгастроудоденоскопия;
- колоноскопия;
- ПЦР-диагностика;
- современные биохимические, иммунологические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования.

Республика Казахстан  
050000 г. Алматы ул. Айтеке-би, 120  
Телефоны приемных отделений:  
+7 (727) 279-76-64 – бюджетное  
+7 (727) 233-00-91 – платное  
+7 (727) 272-72-35 – заведующий

Телефоны поликлиники (КДЦ):  
+7 (727) 233-00-61 – регистратура  
+7 (727) 233-00-83  
+7 (727) 233-00-30 – заведующая  
Телефоны менеджера:  
+7 707 216 17 99; +7 (727) 233-00-30



# Обзор проблем дисбиоза кишечника у детей



Кипшакбаев Р.К.<sup>1</sup>, Кипшакбаева Ф.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АГИУВ, кафедра общественного здравоохранения

<sup>2</sup>Медицинский центр «Эвелина», г. Алматы

Авторы провели обзор проблем дисбиоза кишечника с позиций доказательной медицины. Оценивали переносимость и безопасность использования «Нормобакт L» и изучали влияние препарата на моторно-эвакуаторную функцию кишечника и состав кишечной микробиоты у детей с различной патологией. Показано, что синбиотик Нормобакт L является высокоэффективным средством для лечения и профилактики ААД у детей с грудного возраста и подростков. Профилактическое применение Нормобакта L одновременно с назначением антибиотика позволяет снизить вероятность развития ААД или уменьшить степень выраженности ее клинических проявлений.

## Проблемы терминологии

В последнее время коррекция дисбиоза кишечника вошла в практику клинициста как важная часть в плане ведения больных с различными заболеваниями. Термин «дисбиоз» хотя и существует уже более 90 лет, не всеми признан, и, что особенно важно, не всеми понимается одинаково.

Прежде всего необходимо отметить, что в МКБ-10 диагноз «Дисбактериоз кишечника» отсутствует, и клинические проявления, связываемые в нашем представлении с дисбиозом кишечника (периодические схваткообразные боли по ходу толстой кишки, метеоризм, расстройства стула со склонностью к поносу, запору или их чередование), расцениваются как проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК). В предложенных Международной рабочей группой по изучению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта критериях (Римские критерии-2, 1999), в разделе С, наряду с СРК, выделены рубрики – С2 – «Функциональный метеоризм», С3 – «Функциональные запоры» и С4 – «Функциональная диарея», в контексте которых и рассматривается кишечный дисбиоз.

Более того, в странах СНГ под дисбиозом кишечника подразумевают изменения микробной флоры преимущественно толстой кишки. Зарубежные специалисты выделяют дисбиоз тонкой кишки, именуемый синдромом «избыточного роста бактерий», «избыточного размножения бактерий» или «избыточного микробного обсеменения» – bacterial overgrowth syndrome.

## Микрофлора кишечника человека

Ребенок появляется на свет со стерильным кишечником. С момента его рождения начинается процесс заселения слизистых оболочек микроорганизмами и формирование определенного микробного пула. На состав микрофлоры ребенка влияют многие факторы, а именно: дисбактериоз влагалища матери, оперативное родоразрешение, осложненное течение родов (раннее излитие околоплодных вод), позднее прикладывание к груди, раздельное пребывание матери и ребенка в родильном доме, эпидемиология окружения ребенка, физиологическая незрелость, недоношенность, наличие воспалительных очагов у новорожденного [1, 2].

Микрофлора кишечника человека – довольно устойчивая генетически детерминированная по многим показателям система. Экологической нишей или биотопом с самой высокой степенью микробной обсемененности является толстый кишечник, биомасса микробов которого составляет около 5% общей массы тела ребенка. В физиологических условиях слизистая оболочка толстой кишки покрыта биопленкой – гликокаликсом, которая включает несколько тысяч микроколоний нормальной флоры. Микробную флору толстой кишки разделяют на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатная флора, в свою очередь, делится на главную (бифидобактерии, бактероиды) – около 90% общего количества микробов, и сопутствующую (лактобактерии, эшерихии, энтерококки) – около 10% общего количества микробов. Несмотря на значительное многообразие, облигатная микрофлора кишечника относительно стабильна, что является существенным фактором поддержания постоянства внутренней среды организма. Она осуществляет физиологическую защиту кишечника и обладает высокой антагонистиче-

ской активностью по отношению к условно-патогенной и патогенной микрофлоре. Благодаря своей биохимической активности, облигатная микрофлора участвует в детоксикации ксенобиотиков, инактивирует биологически активные соединения, выделяющиеся с пищеварительными соками. В результате антигенной стимуляции аутофлорой в макроорганизме создается общий пул иммуноглобулинов, что определяет иммуномодулирующую и иммуноиндуцирующую функции микрофлоры. Микробная флора толстой кишки активно участвует в процессах обмена веществ. Ее ферменты расщепляют непереваренные в тонкой кишке пищевые компоненты, при этом образуются разнообразные амины, фенолы, органические кислоты и другие соединения. Ферменты участвуют в водно-электролитном обмене макроорганизма, способствуют всасыванию кальция, железа, витамина D. Кроме того, облигатная микробная флора кишечника синтезирует витамины K и группы B, аскорбиновую, никотиновую и фолиевую кислоты, ряд ферментов и незаменимых аминокислот. Присутствие микробных ассоциаций определяет состояние синтетической функции печени, участвуя в печеночно-кишечной циркуляции основных компонентов желчи – солей желчных кислот, холестерина, желчных пигментов. Перечисление функций нормальной кишечной флоры можно было бы продолжить, но ясно одно: микрофлора человека – своеобразная защитная система, выполняющая громадное количество функций, при этом микрофлора толстой кишки в функционировании этой системы занимает одно из ведущих мест [3, 5, 10].

### Дисбиоз

В современных условиях существует множество факторов, отрицательно воздействующих на функционирование системы ребенок-аутофлора, вызывая стойкие количественные и качественные изменения кишечной экосистемы.

Некоторые из факторов начинают действовать на организм ребенка еще до его рождения: состояние здоровья будущей матери, экстрагенитальная патология беременной, перенесенные ею в период беременности заболевания и использование антибиотиков для их коррекции. При этом имеют значение протекание родов, применение кесарева сечения, время прикладывания к груди, совместное пребывание матери и ребенка в родильном отделении в послеродовом периоде, использование в раннем неонатальном периоде антибиотиков, иммунодепрессантов, цитостатиков. Громадную роль играет характер вскармливания – в грудном молоке содержатся факторы, стимулирующие рост бифидум- и лактобактерий. Например, злоупотребление жирной пищей приводит к угнетению роста бифидумбактерий. Определенная роль в развитии дисбиоза кишечника принадлежит острым и, особенно, хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Несомненна роль иммунных нарушений, стрессовых состояний [7, 11].

Нарушение первичного становления нормобиоценоза в период новорожденности, обусловленное перечисленными выше факторами, приводит к формированию дефектных приэпителиальных биопленок, которые при отсутствии своевременной и адекватной коррекции могут превратиться в постоянный эндогенный источник условно-патогенной микрофлоры, способствуя алергизации организма, формированию иммунодефицитных состояний с периодическими обострениями инфекционных процессов и развитию и хронизации заболеваний неинфекционного генеза [6, 13].

### Клиника дисбиоза

Клиническая симптоматика различных проявлений толстокишечного дисбиоза у детей обычно включает боль в животе, чаще монотонную, тянущую или распирающую, усиливающуюся во второй половине дня. При усиленной моторике кишечника боль носит

приступообразный характер, а при вовлечении в процесс мезентериальных лимфатических узлов становится постоянной, с более четкой локализацией и усилением после физической нагрузки. Наиболее частыми клиническими синдромами являются синдром желудочно-кишечной диспепсии, синдром недостаточности пищеварения (мальдигестии), синдром нарушенного кишечного всасывания (мальабсорбции), аноректальный синдром [8, 14].

Основные клинические синдромы дисбактериоза сопровождаются полигиповитаминозом, причем наиболее выражен гиповитаминоз группы B, ранним и начальным признаком которого является нарушение моторной функции кишечника со склонностью к гипотонии. В значительной степени нарушается содержание в организме витаминов A, C, D, E, что накладывает отпечаток на клинические проявления при дисбактериозе кишечника. Нарушаются водно-солевой обмен и всасывание микроэлементов с постепенным нарушением всех видов обмена веществ, что клинически проявляется снижением массы тела больного, трофическими изменениями кожи и ногтей, отеками, жировой дистрофией печени. В периферической крови выявляют гипопроотеинемию, гипохолестеринемию, гипокальциемию, признаки железодефицитной или гипохромной анемии. Разумеется, столь выраженные изменения развиваются постепенно, с нарастанием тяжести дисбактериоза, но предпосылки к их развитию закладываются уже в начальной стадии заболевания, которую собственно и следует в ряде случаев рассматривать как функциональное расстройство. По мере увеличения в кишечнике несвойственной организму ребенка микрофлоры и ее патогенных свойств могут развиваться признаки стафилококкового, протейного, кандидозного, синегнойного дисбактериоза с возможным исходом в псевдомембранозный колит и кандидосепсис [4, 12].

Среди фармакологических препаратов наиболее выраженным отрицательным влиянием на нормальную микрофлору кишечника оказывают антибиотики. Практически все антибиотики способны влиять на ЖКТ. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) может иметь легкое течение, при этом отмена препарата ликвидирует все симптомы. Однако возможно и развитие тяжелых форм ААД – псевдомембранозного колита и др. [16, 18].

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотик-ассоциированная диарея». Согласно общепринятому определению, ААД – это три и более эпизода неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи [2, 3]. Частота развития данного состояния у детей составляет 11–71%, причем наиболее часто ААД встречается у детей первых 3 лет жизни [4–6].

Риск поражения кишки возрастает при применении клиндамицина, линкомицина, аминопенициллинов, цефалоспоринов 2–3-го поколений, макролидов, ко-тримоксазола, фторхинолонов, аминогликозидов.

### Лечение дисбиоза

В настоящее время для коррекции дисбиозов активно используют пробиотики и пребиотики.

Пробиотики – живые, непатогенные микроорганизмы, являющиеся компонентами нормальной микрофлоры кишечника и оказывающие благотворный эффект на микробиоценоз ЖКТ. Эффективность пробиотика должна быть подтверждена, он не должен вызывать побочных эффектов при длительном приеме. Наиболее часто в производстве пробиотиков используются лактобациллы. Основная функция пробиотиков – защитная,

то есть формирование колонизационной резистентности за счет продукции различных биологически активных веществ: органических кислот, антибиотикоподобных субстанций (бактериоцинов), перекиси водорода и др. Они помогают обеспечить устойчивость слизистой кишечника к заселению патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Очень важна иммунная функция, поскольку микрофлора кишечника человека стимулирует его лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, лизоцима, цитокинов, активирует фагоцитоз. Важна синтетическая функция микрофлоры ЖКТ: участие в образовании аминокислот, синтезе витаминов группы В, биологически активных аминов, в обмене железа и желчных кислот. Всем известна пищеварительная функция кишечной микробиоты – влияние на активность пищеварительных ферментов пристеночного пищеварения, участие в гидролизе продуктов метаболизма белков, углеводов, жиров. Кишечная микрофлора стимулирует моторику кишечника за счет изменения рН и осмотического давления в просвете толстой кишки [18–20, 23].

Пребиотики – это неперевариваемые компоненты пищи, которые стимулируют рост и активность собственных бактерий в толстом кишечнике. Сочетание этих компонентов называют синбиотиками.

Особенно важна в детской практике рациональная антибактериальная терапия, четкий подбор антибиотика и его дозы, одновременный прием профилактических препаратов [9, 15].

Новым улучшенным и удобным в применении синбиотиком является Нормобакт L – это сочетание пробиотиков (живые молочнокислые бактерии *Lactobacillus rhamnosus* GG) и пребиотиков (фруктоолигосахариды), которое продлевает период жизни «полезных» бактерий и значительно увеличивает их количество в кишечнике; восстанавливает иммунную устойчивость организма. Штамм *Lactobacillus rhamnosus* ATCC

53103 (синонимы: *Lactobacillus* GG и LGG®) был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. Шервудом Горбачем (Sherwood Gorbach) и Барри Голдиным (Barry Goldin). Символы «GG» в наименовании штамма взяты от первых букв их фамилий. В своем патенте, а также в позднейших публикациях, Горбач и Голдин отмечают, что данный штамм является устойчивым к воздействию кислоты желудочного сока и желчи и, поэтому, после перорального введения бактерии достигают толстой кишки живыми [24].

Конкурентное действие пробиотиков, в частности, конкуренция с *Cl. difficile* за питательные вещества и сайты адгезии, антитоксическое их действие дают возможность применять пробиотики для профилактики и лечения ААД. Rocharin M. [14] была показана эффективность *Lactobacillus* GG (LGG) при лечении ААД в сравнении с плацебо. D'Souza A.L. опубликовал результаты мета-анализа применения пробиотиков при ААД в период с 1966 по 2002 г. [15], на основании результатов 9 открытых рандомизированных исследований был сделан вывод, что LGG, *S. boulardii* и *Ent. faecium* SF-68 эффективно редуцируют ААД, а LGG и *S. boulardii*, кроме того, достоверно устраняют ее рецидивы. В 22 исследованиях показан положительный эффект от назначения пробиотиков при ААД [17].

Учитывая эти данные, показанием для назначения пробиотиков можно считать не только ААД как таковую, но и антибиотикотерапию, особенно повторную и длительную, с целью профилактики ААД. При этом важным требованием к пробиотикам является антибиотикорезистентность. В то же время антибиотикорезистентность пробиотического штамма может противоречить требованиям лекарственной безопасности. Необходимо помнить, что у больных с выраженными иммунодефицитными состояниями пробиотические штаммы лактобацилл могут вызывать бактериемию [16].



Нормобакт L рекомендуется как источник пробиотических микроорганизмов для восполнения бактериальной флоры пищеварительного тракта и сохранения ее нормального состава. Рекомендуется применять при диарее, дисбиозе кишечника, во время и после курса лечения антибиотиками, а также при пищевой аллергии, при длительной профилактике атопического дерматита у детей самого младшего возраста. С точки зрения практического опыта основными преимуществами препарата являются: показание к раннему началу применения – с грудного возраста; удобная форма выпуска – саше дети легче принимают, чем таблетки; отличие по составу. В Нормобакте L содержатся и полезные бактерии и пребиотик, то есть среда для их жизнедеятельности, причем только в Нормобакте L содержится 4 млрд живых молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus* GG. Американская гастроэнтерологическая ассоциация отмечает, что такие пробиотики, как *Lactobacillus rhamnosus* могут быть особенно полезны при лечении диареи, вызванной ротавирусной инфекцией, которая часто поражает младенцев и маленьких детей [19, 22].

Другим показателем, отличающим Нормобакт L от остальных пробиотиков, является удобный режим приема:

Грудные дети от 1 месяца и дети до 3 лет – по 1 саше в день во время еды.

Для детей младше 3 лет содержимое саше перед применением необходимо растворить в жидкости, объемом не менее 100 мл; для детей, находящихся на грудном вскармливании, содержимое саше перед применением необходимо растворить в сцеженном грудном молоке.

Дети старше 3 лет и взрослые – по 1–2 саше в день во время еды.

Продолжительность применения в среднем составляет 10–14 дней. В период и после окончания курса лечения антибиотиками продолжительность применения Нор-

мобакта L может составлять 2–3 недели. При профилактике атопического дерматита у детей самого младшего возраста может потребоваться более длительный прием Нормобакта L. Поскольку Нормобакт не содержит лактозу, белков коровьего молока, глютен, сахарозу он может применяться у детей с непереносимостью данных веществ.

В других препаратах, например в капсулах порошка лебенина – содержатся высушенные лакто- и бифидумбактерии, но детям младшего возраста его давать не очень удобно – капсулу открывают и ее содержимое высыпают в бутылочку с питанием или смешивают с водой или дают с ложечки. Последнее вызывает немало трудностей. Порошок из капсулы плохо растворяется в воде или липнет к ложке, при режиме приема 2–3 раза в день.

В препарате, регулирующем равновесие кишечной микрофлоры в виде капель, содержится молочная кислота – продукт жизнедеятельности лактобактерий. На вкус он довольно кислый, поэтому часто малыши не хотят его пить.

Таким образом, согласно современным представлениям, нормальная микрофлора кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека. Микроорганизмы выполняют целый ряд жизненно важных функций: стимулируют развитие иммунной системы и формирование пищевой толерантности; подавляют рост патогенной и условно-патогенной микрофлоры; облегчают процессы переваривания и всасывания пищевых веществ, в том числе углеводов, витамина D, железа, кальция; оказывают трофическое влияние, стимулируя пролиферацию и дифференцировку кишечного эпителия, образование крипт, ангиогенез, созревание нервной системы кишечника; участвуют в детоксикации организма, способствуя удалению токсичных аминов из толстой кишки. Среди средств для коррекции дисбиоза Нормобакт L является синбиотиком с уникальным сочетанием штамма *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), со-

державшим максимально высокое количество живых бактерий ( $4 \times 10^9$  КОЕ). Бактерии данного штамма устойчивы к воздействию желудочного сока, желчных кислот и в сочетании с пребиотиками (фруктоолигосахаридами) обеспечивается максимальная выживаемость и восстановление нормальной микрофлоры уже через 10 дней после начала приема.

### Выводы

Синбиотик Нормобакт L, состоящий из комбинации пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GG (в их максимальном количестве 4 млрд) и пребиотиков (фруктоолигосахаридов), является высокоэффективным средством для лечения и профилактики ААД у детей с грудного возраста и подростков.

Профилактическое применение Нормобакт L одновременно с назначением антибиотика позволяет снизить вероятность развития ААД или уменьшить степень выраженности ее клинических проявлений.

Основные показания к применению Нормобакт L это состояния, связанные с нарушением микрофлоры. Рекомендован в составе комплексного лечения инфекционных диарей (ротавирусные инфекции), а также аллергии и атопического дерматита у детей. Также среди показаний антибиотик-ассоциированные диареи и дисбиоз кишечника, снижение иммунитета и несбалансированное питание у детей и взрослых.

По данным исследований установлена хорошая переносимость синбиотика Нормобакт L детьми с различными патологиями, получающими антибактериальную терапию. На фоне лечения Нормобакт L в исследованиях не отмечено часто встречающееся ухудшение самочувствия у пациентов, развития аллергических реакций или других нежелательных эффектов, что свидетельствует о его высоком профиле безопасности.

Список литературы находится в редакции

# Нормобакт L



**ПРОБИОТИК  
+ ПРЕБИОТИК**

**НОВАЯ СУПЕРФОРМУЛА**  
**4 млрд. *Lactobacillus rhamnosus* GG**  
**Для детей и взрослых**



## Показания к применению:

- Диарея
- Дисбиоз кишечника
- Во время и после курса лечения антибиотиками
- Пищевая аллергия
- Длительная профилактика атопического дерматита у детей самого младшего возраста
- Во время поездок, связанных со сменой климатических зон

Биологически активная добавка не является лекарством.  
Перед применением препарата ознакомьтесь  
с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.

## Схемы дозирования:

Грудные дети от 1 месяца и дети до 3 лет –  
по 1 саше в день во время еды.  
Дети старше 3 лет и взрослые –  
по 1-2 саше в день во время еды.

Содержимое саше перед применением  
необходимо растворить в воде,  
йогурте или молоке.

Продолжительность применения 10-14 дней.  
В период и после окончания курса лечения  
антибиотиками продолжительность  
применения 2-3 недели.

Нормобакт L не содержит белков коровьего  
молока, лактозу, глютен и сахарозу, поэтому  
может применяться у лиц, страдающих  
непереносимостью этих веществ.



# Проблема острого тонзиллита в детском возрасте



Дарманиян А.С., Бакрадзе М.Д.  
ФГБУ «Научный Центр Здоровья Детей» РАМН, г. Москва

**Боль в горле – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. При этом до сих пор диагностика острых тонзиллитов (ОТ) вызывает значительные трудности и не столько клиническая диагностика синдрома ОТ, она, как правило, сомнений не вызывает, сколько этиологическая диагностика, необходимая для правильного назначения этиотропной терапии.**

До 25% от всех назначений антибиотиков приходится на острые тонзиллиты без уточнения этиологии. Под ОТ мы понимаем сопровождающийся повышением температуры тела эпизод острого воспаления преимущественно небных миндалин, а также окружающей их ткани, протекающего с гиперемией, наличием экссудата на миндалинах или без него, обычно сопровождающийся реакцией регионарных лимфатических узлов.

## Этиология

В большинстве случаев (по данным разных авторов, от 70 до 90% случаев) ОТ имеет вирусную этиологию. Ведущую роль среди вирусных возбудителей занимают аденовирус (50%) и вирус Эпштейна-Барр (30%), менее значимы другие вирусные возбудители [1–4]. Основную роль среди бактериальных возбудителей играет *β-гемолитический стрептококк группы А* (БГСА) (15–30% случаев), реже выявляются стрептокок-

ки групп В и С и единичные случаи ОТ вызваны другими бактериальными возбудителями [5]. Если вирусные тонзиллиты чаще встречаются у детей младшего возраста, то бактериальный тонзиллит практически не встречается в возрасте до 3 лет, а у подростков почти половина случаев обусловлена БГСА (табл. 1). Так как лишь небольшая часть ОТ имеет бактериальную этиологию и еще меньшая стрептококковую, не более 20–30% детей с болью в горле нуждаются в обязательной системной антибактериальной терапии. Однако на практике гипердиагностика бактериальной инфекции приводит к избыточному назначению антибиотиков (до 98% случаев) с избыточной госпитализацией пациентов [6].

## Этиологическая диагностика острого тонзиллита в клинической практике

Сложности в дифференциальной диагностике связаны с большим

схождением клинической картины бактериальных и вирусных форм острого тонзиллита. Такие признаки, как лихорадка и налеты на небных миндалинах встречаются практически с одинаковой частотой при всех формах ОТ [7]. Катаральные явления (заложенность носа, гиперемия конъюнктив) более характерны для вирусных тонзиллитов, однако трудности возникают в случае бактериальных тонзиллитов, протекающих с вирусной ко-инфекцией [7, 8] (табл. 2). К сожалению, маркеры бактериального воспаления, такие как лейкоцитоз, С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) также не могут являться бесспорным критерием дифференциальной диагностики ОТ, и их высокий уровень сам по себе не является показанием для назначения антибактериальной терапии [6, 8] (табл. 3). При этом не выявленная или не вылеченная БГСА-инфекция чревата развитием серьезных осложнений: гнойных (паратонзиллярные, ретро- и пара-

Таблица 1. Этиология (%) острых тонзиллитов в разных возрастных группах (А.С. Дарманиян, дисс. канд. 2010)

Этиология	Возраст			
	0–3 г n=78	4–11 лет n=84	≥12 лет n=18	Всего n=181
Бактериальные	9	26	48	21
Вирусные	56	49	26	50
Инф. мононуклеоз	35	25	26	29





фарингеальные целлюлиты и/или абсцессы) [8, 9] и негнойных (острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), постстрептококковый реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока, синдром PANDAS, постстрептококковый гломерулонефрит [9]). Неоправданное назначение антибиотика и/или его применение в неадекватно низких дозах приводит к значительному росту резистентности микроорганизмов. Подтвержденная или подозреваемая с высокой долей вероятности БГСА-инфекция требует назначения системной антибактериальной терапии курсом 10 дней с целью эрадикации возбудителя. Однако отсрочка лечения на 1–2 дня до получения результатов анализа не повышает риск развития ОРЛ.

«Золотым стандартом» выявления БГСА при остром тонзиллите считается бактериологическое исследование материала с небных миндалин. В настоящее время доступны экспресс-тесты, практически не уступающие в точности культуральному исследованию [10].

В виду высокой распространенности острых тонзиллитов и больших трудностей их дифференциальной диагностики создавалось множество шкал и алгоритмов, призванных помочь клиницисту в выборе тактики ведения пациентов.

До недавнего времени широко использовалась шкала McIsaac (1998), которая при учете определенных клинических признаков помогала вычислить вероятность наличия у пациента БГСА-инфекции, однако данная шкала не учитывала возраст до 3 лет, а точность диагностики стрептококковой инфекции при максимальном количестве учтенных баллов не превышала 53%.

В 2010 г. в отделении диагностики и восстановительного лечения НЦЗД РАМН на основании проведенного исследования был выведен алгоритм ведения детей с острым тонзиллитом, представляющий наиболее рациональным, которого мы придерживаемся в нашей повседневной практике. В случае положительного результата бактериологического исследования или экспресс-теста показана системная антибактериальная терапия курсом 10 дней. При отрицательном результате исследования на наличие БГСА антибиотик не показан, рекомендовано проведение симптоматической терапии. Если бактериологическое исследование или экспресс-диагностика не могут быть проведены, у детей с острым тонзиллитом старше 3-х лет без наличия катаральных явлений вероятно БГСА-инфекция. В таком случае антибиотик может быть назначен и лечение продолже-

но до 10 дней в случае положительного эффекта, т.е. нормализации температуры в течение 48 часов; если температура сохраняется более 48 часов, антибиотик может быть отменен. Системная антибактериальная терапия показана детям любого возраста при нейтрофильном лейкоцитозе  $>20 \times 10^9/\text{л}$ , уровне СРБ  $\geq 60$  мг/л или ПКТ  $\geq 2$  нг/мл, т.к. в этом случае не исключена экстратонзиллярная причина заболевания.

В 2012 г. опубликованы руководства американской ассоциации по инфекционным болезням [11], национальные руководства Италии [12] с подтверждением рациональности данного алгоритма.

Ведение пациентов по такому плану эффективно в большинстве случаев. Однако в ряде ситуаций мы сталкиваемся со смешанной, вирусно-бактериальной инфекцией, что значительно затрудняет процесс диагностики и оценку эффективности лечения. Поэтому ниже мы приводим в пример клинический случай именно такой ситуации.

### Системная антибактериальная терапия при стрептококковом тонзиллите

В силу 100% чувствительности *S. pyogenes* к пенициллинам препаратом выбора является амоксицил-

Таблица 2. Симптоматика острых тонзиллитов (А.С. Дарманиян, дисс. к.м.н., 2010)

	БГСА	Аденовирус	Вирус Эпштейна-Барр
Возраст	$\geq 5$ лет	$\geq 6$ мес.	$\geq 1$ года
Налеты	+++	+++	+++
Гиперемия зева	+++	+++	+++
Назофарингит	–	+++	+++
Конъюнктивит	–	+++	+
Лимфоузлы ↑	+++боль	++	+++
Спленомегалия	–	+/-	++
Лейкоц. $>15 \times 10^9/\text{л}$	+++	++	+++лимф.
СРБ $>60$ мг/л	+++	++	++
ПКТ $>2$ нг/л	+++	+	++

Таблица 3. Значимость маркеров воспаления при острых тонзиллитах (А.С. Дарманиян, дисс. к.м.н., 2010)

Маркер	Бактериальные (n=38)	Вирусные (n=90)	ИМ (n=53)
Лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$	24%	22%	19%
СРБ $>60$ г/л	41%	32%	23%
ПКТ $>2$ нг/мл	18%	0	14%

лин в дозе от 50 мг/кг/сут. (официально предлагаемые 45 мг/кг/сут. трудно подсчитать у детей разного веса и тем более дозировать при использовании сиропов). При наличии клинической неэффективности амоксициллина в результате наличия в полости рта флоры, вырабатывающей  $\beta$ -лактамазы, терапия должна проводиться защищенными аминопенициллинами (амоксициллин/клавуланат) в той же дозе. В случае доказанной аллергической реакции на пенициллины препаратами выбора для лечения острых бактериальных тонзиллитов должны быть цефалоспорины I-II поколений, т.к. перекрестная аллергия пенициллинов и цефалоспоринов встречается крайне редко.

Рост устойчивости флоры к макролидам, отмечаемый повсеместно, в т.ч. в России, связан с высоким их общим потреблением. В США описаны случаи развития ОРЛ после лечения ОТ азитромицином. По данным С.В. Сидоренко с соавторами, значительно активнее работают 16-членные макролиды, в Москве резистентность *S. pyogenes* к джозамицину не превышает 0,7% [13]. Препараты этой группы (азитромицин, кларитромицин) должны назначаться при ОТ только в случае доказанной аллергической реакции как на препараты пенициллинового ряда, так и на цефалоспорины.

Курс антибактериальной терапии должен составлять 10 дней, для азитромицина – 5 дней [14].

#### Клинический случай

В отделение диагностики и восстановительного лечения поступила девочка Евгения В. 2 лет 2 месяцев на вторые сутки фебрильной лихорадки с жалобами на оторрею справа, снижение аппетита. Клинически: отоскопическая картина правостороннего острого среднего гнойного перфоративного отита, а также яркая гиперемия задней стенки глотки, с налетами белого цвета на небных миндалинах, заложенностью носа. При лабораторном обследовании: лейкоциты  $14,2 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 22,4 мг/д, ПКТ 0,7 нг/мл. Нами был произведен забор материала с небных минда-

лин и из наружного слухового прохода справа для культурального исследования до назначения лечения. Экспресс-тест на стрептококк группы А показал положительный результат (что крайне редко у детей этого возраста), который впоследствии подтвержден бактериологически. Была начата антибактериальная терапия амоксициллин/клавуланатом в дозе 90 мг/кг/сут., а также симптоматическая терапия. Через 36 часов, несмотря на закрытие перфоративного отверстия, в связи с сохранением лихорадки, значимым нарушением общего самочувствия терапия была усилена парентеральным введением амикацина в дозе 15 мг/кг/сут. (принимая во внимание возможность грамотрицательной флоры быть возбудителем острого среднего отита), на фоне чего ребенок продолжал лихорадить. Впоследствии был высеян *S. pneumoniae*, поэтому назначение амикацина было лишним. Для исключения интракраниальных осложнений была выполнена компьютерная томография (КТ) височных костей и околоносовых пазух, не выявившая значимой патологии. Через 2 суток (6-й день лихорадки) изменился характер налетов на небных миндалинах, усилилось затруднение носового дыхания без наличия отделяемого, появилась гипертрофия передне-шейных лимфатических узлов, умеренная гепатомегалия, что явилось поводом для назначения анализа крови на антитела к вирусу Эпштейна-Барр. По результатам анализа выявлен высокий уровень IgM к капсидному антигену, при отсутствии IgG к ядерному антигену. С учетом опасности «ампициллиновой сыпи» на фоне мононуклеоза была проведена замена амоксициллина/клавуланата на парентеральное введение цефтриаксона в дозе 70 мг/кг/сут. Лихорадка купировалась через двое суток, что позволило завершить 10-дневный курс антибактериальной терапии пероральным приемом цефуроксимахсетила в дозе 30 мг/кг/сут.

**Диагноз при выписке:** правосторонний острый средний гнойный перфоративный отит. Острый стрептококковый тонзиллит. Ин-

**фекционный мононуклеоз.**

Таким образом, при поступлении ребенка в клинику, несмотря на наличие бактериальной инфекции, маркеры бактериального воспаления при лабораторном обследовании оказались невысокими. При выборе антибактериальной терапии учитывалось наличие БГСА-инфекции, а также (судя по возникновению перфорации барабанной перепонки на 2-й день фебрильной лихорадки) большую вероятность пневмококковой этиологии острого среднего отита (что впоследствии было подтверждено высевом *S. pneumoniae*). Отсутствие эффекта антибактериальной терапии, в первую очередь в виде сохранения лихорадки в течение 48 часов, послужило поводом для усиления антибактериальной терапии и дополнительного обследования: КТ височных костей и околоносовых пазух. Появление признаков инфекционного мононуклеоза объяснило сохранение лихорадки и лишний раз подтвердило неэффективность антибактериальной терапии при вирусной этиологии заболевания. Тем не менее, учитывая необходимость завершения курса лечения антибиотиком острого среднего отита и стрептококкового тонзиллита, доказательство ЭБВ-инфекции стало поводом для смены амоксициллин/клавуланата на цефтриаксон для минимизации риска развития экзантемы, а нормализация температуры тела и улучшение самочувствия ребенка позволило, следуя принципам ступенчатой терапии и минимальных инвазивных вмешательств у детей, перевести ребенка на пероральный прием цефуроксима/аксетила. Следует отметить, что пациенту ни разу антибиотик не был назначен в низкой дозе, что максимально снизило риск его неэффективности, кроме того, проводилось только то обследование, что помогало подтвердить заподозренный клинически диагноз и исключить наличие возможных при данном заболевании осложнений при кажущейся неэффективности терапии.

Список литературы находится в редакции.



# Ликопид®

таблетки 1 мг

## Показания к применению

### Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

### Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

## Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натощак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

### Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Профилактика:

#### Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

## Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

### Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сульфатазы.

## Побочные действия

### Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг)

### Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

### Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:  
ООО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57  
E-mail: extra5@inbox.ru  
тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»  
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
(Ал: +7 (495) 3307456  
peptek@peptek.ru www.peptek.ru)





# Место амоксициллина/клавуланата в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей



Мостовой Ю.М., Демчук А.В.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью у детей являются инфекции верхних и нижних дыхательных путей (ИДП). Показатели их заболеваемости значительно превышают таковые у взрослых в 2–3 раза при пневмонии, остром ларингите, трахеите, а при остром среднем отите, фарингите и тонзиллите более чем в 4,5 раза [1].

Распространенность заболеваний носа и околоносовых пазух у детей составляет 28–30% среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей, причем 50% детей, став взрослыми продолжают страдать от данных заболеваний. [2].

В анамнезе, по крайней мере, один эпизод среднего отита на протяжении первых трех лет жизни имеют 7 (50–84%) из 10 здоровых детей [3].

Частота возникновения тяжелых ИДП, таких как внебольничная пневмония (ВП), в развивающихся странах составляет около 151 млн новых эпизодов в год среди детей младше 5 лет, более 2 млн из них умирает. В индустриально развитых странах заболеваемость ВП в данной возрастной группе оценивается на уровне 4 млн эпизодов в год с очень низким показателем смертности от 0,16 до 0,96 на 100 тысяч детей. В Украине этот показатель составляет 1,94, в России – 4,14, в Казахстане – 12,93 на 100 тысяч детского населения [4].

В процессе развития ребенка возникновение нетяжелых инфекций верхних дыхательных путей

способствуют формированию нормальной системы иммунологической защиты организма, поэтому «простуды» в младшем возрасте, когда ребенок встречается с ровесниками, новыми людьми в дошкольных коллективах, в некоторой степени необходимы для адаптации к дальнейшей жизни в социуме.

Если острый ринит распространяется и приводит к развитию синусита, отита, которые нарушают активность ребенка, могут осложниться синдромом системного воспалительного ответа с развитием сепсиса, менингита, в такой ситуации необходимы решительные, быстрые действия врача, направленные на адекватное лечение инфекции.

Инфекции нижних дыхательных путей у детей – бронхиты, бронхолиты и пневмония, как правило, имеют среднетяжелое и тяжелое течение, склонны к быстрому прогрессированию и развитию легочной недостаточности.

Основные возбудители ИДП у детей имеют некоторые отличительные особенности в зависимости от локализации. Так, острый

синусит наиболее часто вызывают – *S. pneumonia* (35–42%), *H. Influenzae* (21–28%), *M. catarrhalis* (21–28%), реже – *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы (3–7%) [5].

При остром среднем отите спектр возбудителей сходный, однако лидирующие позиции при этом заболевании занимает *H. influenza* (35–50%). Несколько реже встречается *S. pneumonia* (25–40%), *M. catarrhalis* (5–10%), еще реже вирусы (5–15%). В 8–10% случаев при остром среднем отите одновременно выделяются *H. Influenza* и *S. pneumonia* [6].

Наиболее частыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита у детей являются стрептококки и вирусы, а именно, бета-гемолитический стрептококк группы А (*S. pyogenes*) – 15–30%, бета-гемолитические стрептококки групп С и G (5–10%), в редких случаях встречается смешанная аэробно-анаэробная флора, другие бактериальные патогены. Среди возможных ко-патогенов бета-гемолитического стрептококка особое внимание уделяют *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, а также анаэробам,

которые «защищают» стрептококк от действия  $\beta$ -лактаманного антибиотика [7].

Этиология рецидивирующего тонзиллофарингита существенно отличается от этиологии острого. 97% обострений обусловлены ассоциацией возбудителей – *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаэробы. До 95% указанных патогенов вырабатывают  $\beta$ -лактамазы [7].

Острый бронхит, имеющий у взрослых, как правило, вирусную этиологию и не требующий назначения антибактериальных препаратов, в детском возрасте может ассоциироваться с наслоением бактериальной флоры (пневмококк, микоплазмы, хламидии). Частота ИДП, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, составляет в среднем до 10% во внеэпидемиологический период и может достигать 25–50% во время эпидемиологических вспышек [8].

*S. pneumoniae* у детей, как правило, вызывает тяжелый бронхит, который нередко приводит к развитию ВП. Пневмококковая инфекция является этиологическим фактором 70–80% ВП у детей [9]. Последствиями гематогенной десиминации пневмококка может быть гнойный менингит, эндокардит, перитонит и другие поражения внутренних органов. В большинстве стран *S. pneumoniae* как возбудитель не всегда диагностируется, поэтому данные о распространенности пневмококковой инфекции занижаются. Достаточно часто ВП у детей вызывают *H. influenzae* и атипичные микроорганизмы.

Высокая частота развития пневмококковой инфекции у детей обусловлена прежде всего бактерионосительством этого возбудителя, для которого носоглотка является естественной средой обитания. Распространенность бактерионосительства *S. pneumoniae* у детей с риском развития инвазивных форм пневмококковой инфекции находится на уровне от 23,7% до 76,4% [10].

Основой успешного излечения бактериальной ИНД является адекватная антибактериальная терапия.

Учитывая, что этиологическая

диагностика ИДП в большинстве лечебных учреждений затруднительна, а в условиях семейной амбулатории практически не осуществима, для решения вопроса о назначении антибиотиков следует выявлять при обследовании больного признаки именно бактериальной инфекции.

Например, выраженный катар, насморк, кашель, обилие хрипов, обструкция скорее говорят об отсутствии бактериальной инфекции.

Критериями диагностики бактериального синусита являются:

- ❖ сохранение заложенности носа, лихорадки, боли в области пазух (у старших детей) – более 10 дней от начала ОРВИ
- ❖ острая лихорадка ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), токсикоз, отек щеки и/или окологлазной клетчатки (синусит гнойный)
- ❖ вторая волна температуры через 5–7 дней от начала ОРВИ и ухудшение симптомов (заложенность носа, гнойное отделяемое, приступы головной боли).

При прогрессивном течении синусита сравнительно чаще отмечается возникновение таких осложнений, как острый средний отит, ВП и т.д. [11].

Для установления диагноза острого среднего отита необходимо наличие всех четырех диагностических критериев:

- ❖ Один и более специфический симптом (боли в ухе, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки)
- ❖ Один и более неспецифический симптом (лихорадка, раздражительность, снижение аппетита, сонливость, рвота, диарея)
- ❖ Воспаление барабанной перепонки (средней тяжести или выраженное)
- ❖ Выпот в среднем ухе с наличием одного и более отоскопических симптомов (видимый выпот, изменение светового рефлекса, мутность барабанной перепонки, выпячивание барабанной перепонки).

Учитывая высокую частоту самоизлечения при остром среднем отите, используется тактика наблюдения.

Она заключается в симптоматическом лечении и тщательном мониторинговании состояния ребенка в течении 1–2 дней. При улучшении состояния продолжают симптоматическое лечение, при отсутствии эффекта или при ухудшении – назначают антибиотик. Подобная тактика является адекватным выбором только тогда, когда можно обеспечить контрольные визиты или телефонные звонки и антибактериальную терапию можно начать сразу в случае необходимости. Такая тактика используется только для лечения детей старше 2-х лет с нетяжелым состоянием [12].

Острый тонзиллофарингит является заболеванием, склонным к спонтанному разрешению при вирусной этиологии, но в некоторых случаях, обусловленных бактериальными патогенами, его течение может осложняться развитием гнойных процессов в окружающих тканях (отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс), а при стрептококковой этиологии – острой ревматической лихорадкой или гломерулонефритом.

Необходимость в назначении антибиотиков при остром бронхите возникает если у вакцинированного ребенка старше 6 лет возникают признаки коклюша: кашель более 2 недель без обструкции, при сохранении лихорадки ниже  $38^{\circ}\text{C}$ , не связан с ОРВИ или синуситом. Антибиотики должны быть назначены детям грудного возраста при подозрении на аспирационный бронхит, который возможен при частом срыгивании, поперхивании, появлении хрипов во время еды и наличии упорной или рецидивирующей обструкции.

Наличие пневмонии является абсолютным показанием для антибактериального лечения.

Принципы ведения и эффективного лечения ИДП изложены в международных и национальных согласительных документах, созданных с учетом значительной доказательной базы (табл. 1) [12–15].

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата сразу же, как только на основании критериев, описанных выше, клинически установлена бактериальная

Таблица 1. Рациональная антибиотикотерапия при бактериальных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей у детей

Диагноз	Этиология	Первичный антибиотик	Альтернативный антибиотик	Комментарий
Острый средний отит	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Не принимал антибиотик в течение последнего месяца: амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут.	Принимал антибиотик в течение последнего месяца: амоксициллин/клавуланат 40–45 мг/кг/сут. или цефподоксим или цефуросима аксетил	При аллергии на бета-лактамы – макролиды, при неэффективности цефалоспорины 3 поколения, при жизнеугрожающих состояниях – респираторные фторхинолоны
Острый синусит	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Не принимал антибиотик в течение последнего месяца: амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут. или амоксициллин/клавуланат 40–45 мг/кг/сут. или цефуросима аксетил	Принимал антибиотик в течение последнего месяца: амоксициллин/клавуланат 40–45 мг/кг/сут.	При аллергии на бета-лактамы – макролиды, при жизнеугрожающих состояниях – респираторные фторхинолоны, при метициллин-резистентном <i>S. Aureus</i> – ванкомицин
Острый тонзиллофарингит	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Феноксиметилпенициллин или бензилпенициллин или амоксициллин в дозе 40–45 мг/кг/сут.	Цефалоспорины 2 поколения или макролиды, клиндамицин	
Острый бронхит у детей младше 5 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин в дозе 80–90 мг/кг/сут. или амоксициллин/клавуланат 40–45 мг/кг/сут. или цефуросима аксетил		При аллергии на бета-лактамы, подозрении на коклюш – макролиды
Внебольничная пневмония у детей старше 3 лет				
амбулаторно	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> , атипичная	Амоксициллин в дозе 90 мг/кг/сут.	макролид или амоксициллин/клавуланат 90 мг/кг/сут.	Минимальная длительность лечения 5 дней
стационарно	флора <i>S. aureus</i>	Ампициллин или цефтриаксон или цефотаксим внутривенно и/или макролид при подозрении атипичной флоры	Левифлоксацин при непереносимости макролидов	Метициллин-резистентный <i>S. Aureus</i> – ванкомицин или клиндамицин. Длительность лечения 10–14 дней. По клиническим показаниям возможна ступенчатая терапия

этиология ИДП. Задержка с назначением антибиотика на 1–2 дня существенно ухудшает прогноз пациента, может привести к тяжелым осложнениям, а иногда и к смерти [15].

Выбор антимикробных препаратов основан на оценке тяжести состояния пациента, учете факта предшествующей (в течение 90 дней) антибактериальной терапии, что является фактором риска инфекций, вызванных резистентными патогенами.

Кроме того, учитываются региональные данные о резистентности основных возбудителей. Так, по данным российских исследователей, резистентность пневмококков к природным пенициллинам у детей разных возрастных групп находит-

ся на уровне 3,6–13,4%, к макролидам – 4,1–9,9%. К защищенным аминопеницилинам сохранена чувствительность всех штаммов этого возбудителя, а также продуцирующих бета-лактамазу *H. Influenzae* и *M. Catarrhalis*.

В некоторых странах Европы и в Северной Америке наблюдается высокий клинически значимый уровень резистентности возбудителей ИДП к макролидам, что ограничивает применение этих препаратов только при наличии атипичных возбудителей или в комбинациях с бета-лактамами.

Следует отметить, что резистентность к макролидам развивается достаточно быстро. После курса лечения азитромицином полость носа и ротоглотка детей дошкольно-

го возраста колонизируется пневмококком и *H. Influenzae* устойчивыми к этому антибиотику. При контакте этих детей с теми, кто не принимал антибиотик происходит обмен микроорганизмами и через неделю у 25% детей определяется носительство резистентных к макролидам возбудителей.

Устойчивость пневмококка к аминопенициллинам, обусловленная модификацией мишени действия антибиотика, может быть преодолена увеличением дозы препарата без риска побочных эффектов, т.к. данные препараты являются одними из наиболее безопасных.

Цефалоспориновые антибиотики 2–3 поколения обладают достаточной эффективностью против пневмококков и продуциру-



ющих бета-лактамазы *H. Influenza*, *M. Catarrhalis*. Хотя она все равно несколько ниже, чем у аминопенициллинов.

Поэтому ведущее место в рекомендациях по лечению ИДП у детей занимает амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав), обладающий рядом преимуществ. Препарат не разрушается бета-лактамазами в отличие от амоксициллина и цефалоспоринов, активен в отношении большинства актуальных бактериальных возбудителей ИДП, проявляет бактерицидную активность в отличие от бактериостатической как макролиды. Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) способен создавать высокие концентрации в тканях и полостях верхних и нижних дыхательных путей. Препарат имеет наименьшее количество лекарственных взаимодействий в отличие от макролидов и фторхинолонов. Он безопасно может применяться у детей любого возраста.

Высокая эффективность и безопасность данного препарата подтверждается следующим клиническим примером.

Мальчик С., 5,5 лет, доставлен «Скорой помощью» с жалобами на редкий сухой кашель, одышку, повышение температуры тела 39,8°C.

Анамнез болезни и жизни: Заболел 5 дней назад после переохлаждения и посещения детского дошкольного учреждения, в котором отмечались случаи ИДП в течение последней недели. В начале заболевания отмечалось только повышение температуры тела до 39,5°C, сниже-

ние активности, отказ от еды. Мать за помощью не обращалась, самостоятельно использовала парацетамол для снижения температуры тела, так как эпизоды ИДП отмечаются 4–5 раз в год с 2-летнего возраста в связи с посещением детского сада.

Через 2 дня в связи с тем, что лихорадка продолжалась, появился кашель, для лечения ребенка начала использовать цефтибутен, оставшийся после предыдущего эпизода респираторной инфекции. В течение 2-х дней состояние пациента не улучшилось, появилась одышка. Мать обратилась к семейному врачу, который после осмотра вызвал «Скорую помощь» и направил пациента в стационар.

Объективно: Общее состояние средней тяжести, сознание ясное, активность снижена. Кожа чистая, бледная, цианотичная. Частота дыхания – 50 в мин., пульс – 120 в мин. Справа в подлопаточной области тупой перкуторный звук. Аускультивно – патологическое бронхиальное дыхание в проекции 10 сегмента правого легкого. Тоны сердца ритмичные, акцент II тона на легочной артерии. Со стороны других органов и систем нарушений не выявлено.

Лабораторные данные: общий анализ крови: гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты –  $17,9 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 50%, лимфоциты – 42%, СОЭ 65 мм/час, сатурация  $O_2 = 88\%$ .

Рентгенография органов грудной клетки: неомогенная инфильтрация в нижней доле правого легкого (D10)(рис. 1).

Врачом было сделано заключение, что у пациента внебольничная пневмония в нижней доле правого легкого, тяжелое течение.

Лечение: амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав) в дозе 45 мг/кг в сутки внутрь разделив на 2 приема, введение дезинтоксикационного раствора 100 мл внутривенно капельно, муколитики, кислородотерапия.

Через 6 часов состояние пациента улучшилось, снизилась температура, уменьшилась одышка, нормализовался цвет кожи, сатурация  $O_2 = 94\%$ .

Через 3 дня температура тела нормализовалась, уменьшился кашель, ребенок стал активнее, появился аппетит, частота дыхания – 26 в мин. В дальнейшем его состояние продолжало улучшаться. Ребенок был выписан через 4 дня для амбулаторного долечивания с рекомендацией продолжать прием Амоксиклава до 10 дней.

На момент выписки в общем анализе крови – лейкоцитоз –  $10 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 21 мм/ч, остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Рентгенография органов грудной клетки через 14 дней подтвердила разрешение воспалительной инфильтрации (рис. 2).

Вероятный возбудитель – пневмококк.

#### Анализ клинического случая:

Как было отмечено ранее, у ребенка, посещающего детское дошкольное учреждение, возник-



Рисунок 1.



Рисунок 2.

новение ИДП является одним из необходимых факторов формирования нормальной иммунной системы. Однако в данном случае пациент является часто болеющим, что требует проведения ряда дополнительных мероприятий для предупреждения рецидивов ИДП, которые могут привести к развитию хронизации, развитию осложнений, угрожающих жизни ребенка.

В поведении матери пациента следует отметить ряд позитивных и негативных моментов. Применение антибиотика на 3-й день от начала заболевания из-за ухудшения состояния можно расценивать как позитивный момент, свидетельствующий о том, что мать ребенка осведомлена о преимущественно вирусной этиологии ИДП, при которой применение антибактериальных препаратов не показано.

Однако, позднее обращение к семейному врачу, самостоятельное применение цефтибутена свидетельствует о недооценке роли врача в контроле здоровья ребенка. Опасным является и самолечение антибиотиками особенно у детей.

Во-первых, неадекватное бесконтрольное использование этой группы препаратов ведет к формированию резистентности микроорганизмов и ее распространению.

Во-вторых, цефтибутен не лучший выбор для лечения ИДП, т.к. препарат обладает недостаточной активностью против основных возбудителей, что стало причиной ухудшения состояния ребенка и его срочной госпитализации.

К сожалению бактериологического подтверждения этиологии ВП у ребенка получено не было, но учитывая клинические данные – высокую лихорадку, признаки интоксикации, дыхательной недостаточности, значительный лейкоцитоз, можно предположить пневмококковую этиологию заболевания.

Пациент имеет частые ИДП, посещает дошкольное учреждение, где были эпизоды данного заболевания. Следовательно, можно предположить наличие резистентной микрофлоры в дыхательных путях пациента. Это может быть как устойчивый

к антибиотикам *S. pneumonia*, так и присутствие в дыхательных путях *H. Influenza* или *M. Catarrhalis*, которые могут не вызывать ВП, но вырабатывать бета-лактамазу и препятствовать бактерицидному действию незащищенных ампициллина и цефалоспоринов.

Поэтому выбор амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав) в данной ситуации был правильным и оказался эффективным.

Способность препарата быстро и практически полностью всасываться в желудочно-кишечном тракте, создавать высокие концентрации в крови и очаге инфекции позволяет его уверенно использовать как альтернативу парентеральному введению антибиотика даже при тяжелом течении ИДП, что имеет экономические и социальные преимущества, т.к. после стабилизации состояния лечение можно продолжать в комфортных домашних условиях. Подобная тактика позволяет минимизировать риск повторного внутрибольничного инфицирования пациента и способствует более быстрому выздоровлению.

Следует отметить, что на сегодняшний день не существует достаточно эффективных цефалоспоринов 3 поколения, которые можно было бы использовать для перорального применения, что еще раз подтверждает преимущества амоксициллин/клавуланата (Амоксиклав) для лечения ИДП в педиатрической практике.

Рассматривая место амоксициллина (Оспамокса) и амоксицилина/клавуланата (Амоксиклав) в лечении ИДП у детей, учитывая этиологические особенности, возможные риски, связанные с продукцией бета-лактамаз, можно отметить, что при большинстве заболеваний наиболее рациональным будет применение защищенного аминопеницилина, особенно у часто болеющих детей.

Однако в случае острого тонзиллофарингита, который чаще всего вызывает *S. pyogenes*, препаратом выбора может быть амоксициллин (Оспамокс). Это обусловлено тем, что данный возбудитель сохраняет свою чувствительность к пеницилинам на протяжении всей истории

применения этих препаратов. Единственным риском при использовании данных препаратов являются аллергические реакции, боязнь которых нередко приводит к совершению врачебных ошибок в лечении пациентов с ИДП, что иллюстрирует следующий клинический пример.

Девочка, 7 лет, с жалобами на сильную боль в горле при глотании, отсутствие аппетита, повышение температуры тела до 39,6°C, озноб, слабость. Болеет 2-й день, заболела остро после употребления двух порций мороженого, возникла боль в горле, повысилась температура тела. Никаких лекарственных препаратов не принимала, только полоскала горло отваром трав. Утром состояние ухудшилось, был вызван семейный врач.

В прошлом имела эпизоды ИДП 1–2 раза в год, которые разрешались в течение недели, обычно без применения антибактериальных препаратов. У пациентки была аллергическая реакция в виде крапивницы на употребление твердого сыра в 5-летнем возрасте.

При объективном обследовании: Общее состояние удовлетворительное, активность снижена. Кожа чистая, розовая. Пациентка говорит с трудом из-за боли в горле. При осмотре ротовой полости и зева выявлена отечность и гиперемия небных миндалин, задняя стенка глотки и миндалины покрыты желтоватым гнойным налетом. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены и болезненны при пальпации. Частота дыхания – 26 в мин, пульс 100 в мин. Со стороны других органов и систем – без патологических изменений.

Оценив данные субъективного и объективного обследования, семейный врач поставил диагноз – Острый тонзиллофарингит. Для выявления возбудителя заболевания были взяты мазки из зева: задней стенки глотки и миндалин для бактериологического исследования. Учитывая наличие аллергической реакции в анамнезе, пациентке были назначены: азитромицин в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3-х дней, полоскание зева настоями лекарственных трав с противовос-

палительными и антимикробными свойствами, орошение слизистой миндалин и глотки аэрозолем с эфирными маслами 3–4 раза в день, парацетамол в суппозиториях 0,17 при повышении температуры тела более 38,0°C.

Через 2 дня семейный врач был вызван повторно в связи с тем, что состояние девочки не улучшилось – сохранялась боль в горле, повышение температуры тела, ознобы. При осмотре ротовой полости и зева увеличилась отечность и гиперемия миндалин, появились белесые точечные образования на их рыхлой поверхности. Предварительный результат бактериологического исследования мазков выявил наличие *S. Pyogenes* на слизистой миндалин.

Общий анализ крови: гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты –  $16,48 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 3%, палочкоядерные – 10%, сегментоядерные – 52%, лимфоциты – 35%, СОЭ – 50 мм/час.

Врач принял решение госпитализировать пациентку.

В условиях стационара после осмотра отоларинголога установлен диагноз Острый стрептококковый тонзиллофарингит.

Пациентке была назначена суспензия амоксициллина (Оспамокс) в дозе 45 мг/кг в сутки, разделив на 2 приема, продолжать полоскание, орошение, парацетамол.

Через 24 часа состояние пациентки улучшилось. Температура тела снизилась до 37,5°C, исчез озноб, появился аппетит, уменьшилась боль в горле. Пациентка через 3 дня была выписана для амбулаторного долечивания с рекомендацией продолжить прием суспензии амоксициллина (Оспамокс) до 10 дней.

Рассматривая представленный случай, можно отметить, что семейный врач переоценил анамнестические данные о наличии аллергии и назначил менее эффективный препарат для лечения острого тонзиллофарингита. Кроме того, не были учтены все риски наличия резистентности патогена к антибиотикам. Недостаточно собран эпидемиологический анамнез о контактах пациентки накануне заболевания, что позволило бы уточнить возможный источник инфицирования. Скорее всего, *S. Pyogenes*, выделенный из зева пациентки, был устойчив к макролидам. Это привело к

ухудшению состояния девочки, а при дальнейшей задержке могли бы развиваться паратонзиллярный абсцесс, отит, синусит, пневмония, сепсис и другие осложнения.

Пациентов с риском аллергических реакций на антибактериальные препараты, в случае, когда их назначение необходимо, следует госпитализировать для того, что обеспечить адекватную неотложную терапию анафилаксии.

Назначение Оспамокса, препарата выбора для лечения стрептококковой инфекции, было наиболее правильным решением в данной клинической ситуации, благодаря максимальной активности антибиотика в отношении возбудителя, высокой безопасности, хорошей переносимости, удобной для применения у детей жидкой лекарственной форме.

ИДП, являясь наиболее распространенными заболеваниями детского возраста, требуют взвешенной оценки для выявления признаков бактериального поражения, вероятности резистентных возбудителей, что позволит назначить наиболее рациональное своевременное антибактериальное лечение.

## Список литературы

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2012–2013 роки // Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2014. – 335 с.
2. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская отоларингология. М: ГЭОТАР-МЕД, 2001; 430 с.
3. Casselbrandt L.M. Evidence Based Otitis Media, 2003.
4. Principi N., Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries. Thorax 2011; 66: 815–822.
5. Barberan R.T. et al. Rev Esp Quimioter 2008; 21:45–59
6. Ruohola A. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1417–1422
7. Таточенко В.К. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе // Практика педиатра. – 2009 дек. – С.5–11.
8. Blaasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. Eur Respir J 2004; 224: 171–181
9. Cevey-Macherel M. et al. Eur J Pediatr. 2009; 168:1429–1436
10. Vu et al. Pediatr Infect Dis J 2011; 30:11–18
11. Попович В.І., Чернюк Н.В., Ковальчук Л.Є. Комплексна оцінка клініко-інструментальних та цитогенетичних показників при патології верхніх дихальних шляхів і хронічному обструктивному захворюванні легень // Ринологія. – 2006. – №1. – С.3–9.
12. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media (2004) Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics, 113(5): 1451–1465.
13. Chow A.W., Benninger M.S. et al. IDSA clinical practice guidelines for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // Clin Infect Dis. – 2012. – 54:1–41
14. Міністерство охорони здоров'я України (2005) Наказ МОЗ України від 21.04.2005 р. №181 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча отоларингологія» (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3983>).
15. Bradley J.S. et al The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases 2011; 53(7):e25–e76



# Неспецифический язвенный колит у детей



Артамонов Р.Г.,<sup>1</sup> Глазунова Л.В.,<sup>2</sup> Бекташянц Е.Г.,<sup>1</sup>

Куйбышева Е.В.,<sup>1</sup> Кирнус Н.И.,<sup>1</sup> Поляков М.В.,<sup>1</sup> Чижикова Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детских болезней Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им Н.И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье представлено клиническое наблюдение ребенка 9 лет с неспецифическим язвенным колитом. Правильный диагноз был выставлен только при повторной госпитализации. Трудности диагностики заключались в том, что при первой госпитализации помимо стула с примесью крови у пациентки были выявлены анальная трещина и проктит. При повторной госпитализации после исключения инфекционных причин заболевания пациентке была выполнена колоноскопия с биопсией, которая позволила поставить правильный диагноз.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) представляет собой воспалительный процесс слизистой оболочки толстой кишки неинфекционной этиологии. По данным разных исследований, НЯК встречается с частотой 3,4–5,1 случая на 100 тыс. детского населения [1–3]. Частота встречаемости НЯК среди детей первого года жизни составляет 1%. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст [2]. Этиология НЯК неизвестна; аутоиммунная природа заболевания подтверждается обнаружением аутоантигена. Поражение кишечника при НЯК всегда ограничивается только толстой кишкой [4]. В отличие от инфекционных колитов для НЯК характерно нарушение архитектоники крипт, их атрофия, наличие хронического воспалительного инфильтрата и язв, иногда глубоких [1]. Однако инфекционный колит следует исключить при диагностике НЯК, особенно при его острой форме, которая может сопровождаться фебрильной температурой. В то же время даже при убедительном

диагнозе НЯК не следует забывать об интеркуррентной кишечной инфекции, в частности *Clostridium difficile*. Даже при отсутствии сомнений в диагнозе НЯК стул пациента следует протестировать на токсин этого патогена [4].

К основным клиническим симптомам НЯК относятся диарея и кровь в стуле; у детей может наблюдаться анальная трещина и даже парапроктит. Тяжесть заболевания определяется частотой стула: при легком течении – менее 4 раз в сутки, при среднетяжелом – от 4 до 6 раз в сутки. Стул более 6 раз в сутки наблюдается при тяжелом течении, при котором также отмечается лихорадка, тахикардия, анемия, увеличение СОЭ. Возможны внекишечные симптомы: стоматит (в 2% случаев), артрит (в 10%), постгеморрагическая анемия, повышенная утомляемость. Неспецифический язвенный колит может иметь первично-хроническое течение или приобретает хроническую форму после острого эпизода и при-

нимает рецидивирующий характер.

Диагностику НЯК следует начинать с исключения кишечной инфекции как причины колитического синдрома. Решающее значение в диагностике НЯК принадлежит эндоскопическому исследованию. Патологический процесс может ограничиваться только прямой кишкой (проктит), поражать прямую, сигмовидную и нисходящую ободочную кишку (левосторонний колит) или всю толстую кишку (панколит). Однако у детей панколит наблюдается реже, чем у взрослых. Как отмечает W.A. Rowe, язвенный процесс при НЯК не поражает другие отделы желудочно-кишечного тракта [4]. Эндоскопическая картина характеризуется гиперемией и отеком слизистой оболочки, которая становится зернистой, легко травмируется и кровоточит, эрозиями и язвами разной глубины.

Для лечения НЯК применяют системные глюкокортикостероиды, аминосалицилаты (сульфасалазин). Хирургическое лече-

ние (субтотальная колэктомия) показано при тяжелых формах НЯК, трудно поддающихся консервативной терапии.

### Клиническое наблюдение

Девочка 9 лет поступила 18.08.10 г. в 15-е педиатрическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ).

**Анамнез жизни:** ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды физиологические, в срок. Закричала сразу, к груди приложена на 5-е сутки (у ребенка при рождении была выявлена кефалогематома). Масса тела 3750 г, длина тела 53 см. Грудное вскармливание до 11 мес. В течение жизни неоднократно болела отитом (в том числе один раз гнойным), в связи с этим получала антибактериальную терапию. В возрасте 7 лет перенесла герпетическую инфекцию, получала противовирусные препараты. ОРВИ болеет 1–2 раза в год. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу без осложнений.

**Аллергологический анамнез** не отягощен. Профилактические прививки по возрасту, реакций не было.

Возраст матери ребенка на момент наблюдения 31 год. Мать страдает псориазом, варикозным расширением вен нижних конечностей. Отцу 33 года, болен хроническим гастритом, геморроем, варикозным расширением вен нижних конечностей.

**Анамнез заболевания:** 04.06.10 г. у ребенка появились жалобы на боль в животе в околопупочной области. Ребенок находился в детском лагере. 11.06.10 г. отмечался разжиженный стул 3 раза. Лихорадки, тошноты, рвоты не было. В медпункте лагеря ребенку дали активированный уголь, после которого не было стула в течение 2 сут. 13.06.10 г. стул оформленный, обычной

окраски, на туалетной бумаге следы алой крови. Далее, со слов матери, кал «в луже крови». В первый раз госпитализирована в МДГКБ 22.06.10 г.

**Состояние при поступлении** средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, без сыпи. Зев розовый, рыхлый. Язык умеренно обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 75 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. При осмотре ануса определяются кровотокающие трещины. Селезенка не пальпируется. Стул (со слов матери и ребенка) оформленный, окрашен, с примесью алой крови.

Общий анализ крови от 22.06.10 г.: гемоглобин 140,0 г/л, эритроциты  $4,88 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $9,8 \times 10^9/л$ , гранулоциты 62,1%, эозинофилы 0, моноциты 6,8%, лимфоциты 31,1%, тромбоциты  $368,0 \times 10^9/л$ ; СОЭ 4 мм/ч; от 27.06.10: гемоглобин 136,0 г/л, эритроциты  $4,67 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $11,7 \times 10^9/л$ , нейтрофилы: палочкоядерные 1%, сегментоядерные 67%, эозинофилы 2%, моноциты 6%, лимфоциты 24%, тромбоциты  $314,0 \times 10^9/л$ ; СОЭ 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 24.06.10 г. без отклонений от нормы.

Анализ кала на яйца глистов от 25.06.10 г. отрицательный. Анализ кала на скрытую кровь от 25.06.10 г. отрицательный.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек (23.06.10 г.) выявлены признаки дисфункции билиарного тракта (билиарный сладж); реактивный панкреатит; неспецифический мезаденит.

Дыхательный тест на *Helicobacter pylori* от 25.06.10 г. отрицательный.

Ректороманоскопия (28.06.10 г.): тубус ректоскопа

введен на 15 см. На осмотренном участке кишки слизистая оболочка рыхлая, легкоранимая; других видимых изменений слизистой оболочки нет. Заключение: проктит.

В отделении ребенок получал следующую терапию: стол №5; мезим форте по 1 таблетке 3 раза в сутки; фламин по 1 таблетке 3 раза в сутки; комплексный иммуноглобулиновый препарат по 1 флакону 2 раза в сутки в течение 5 дней; в нос 0,01% раствор нафтизина по 2 капли 3 раза в сутки и 2% раствор протаргола по 2 капли 3 раза в сутки.

На фоне проводимого лечения жалоб не отмечалось. Стул был оформлен, окрашен, без патологических примесей. На 8-й день пребывания в стационаре ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

**Клинический диагноз при выписке:** основное заболевание – проктит; сопутствующие заболевания – анальная трещина, дисфункция билиарного тракта (билиарный сладж), реактивный панкреатит, неспецифический мезаденит.

Ребенок был вновь отправлен в летний лагерь, где через 2–3 дня появились жалобы на частый (до 7–10 раз в сутки) разжиженный окрашенный стул с примесью алой крови, сопровождающийся тенезмами. Лихорадки, рвоты, снижения аппетита и ухудшения общего самочувствия не отмечалось. 18.08.10 г. ребенок повторно поступил в МДГКБ.

**Состояние при поступлении** средней тяжести. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Зев чистый. Язык умеренно обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в эпигастриальной и мезогастральной областях, по ходу сигмовидной кишки, доступен для глубокой пальпации. При осмотре ануса

видимых изменений нет. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул (со слов ребенка и матери) кашицеобразный, окрашен, с примесью алой крови, до 5 раз в сутки.

В общих анализах тенденция к анемии: гемоглобин 120, 112, 102 г/л. Формула без изменений. СОЭ 6, 9, 15, 11 мм/ч. Длительность кровотечения по Дьюку 1 мин. 30 с. Время свертывания по Бюркеру: начало 1 мин. 30 с., окончание 2 мин. 30 с.

В биохимических анализах крови отклонений от нормы в показателях белкового, липидного, углеводного обмена не отмечено, ионный состав не нарушен, аминотрансферазы в пределах нормы, С-реактивный белок 5 мг/л, антистрептолизин О 1:250. 27.08.10 г.: сывороточное железо 2,9 мкмоль/л (норма 10,6–28,3 мкмоль/л); трансферрин 2,34 г/л (норма 2,00–3,60 г/л); ферритин 24 мкг/л (норма 15–120 мкг/л); свободный гемоглобин 0,03 ЕД (норма до 0,1 ЕД).

Коагулограмма от 20.08.10 г.: активированное время рекальцификации 54 с. (норма 40–70 с.), протромбиновый комплекс 100% (норма 85–110%), активированное частичное тромбопластиновое время 43 с. (норма 28–32 с), тромбиновое время 30 с. (норма 28–32 с.), фибриноген 577,2 мг/дл

(норма 200,0–400,0 мг/дл), фибринолитическая активность более 4 ч. (норма 2–4 ч.). Заключение: значительная гиперфибриногенемия, замедление фибринолиза; небольшое замедление протромбинообразования по внутреннему пути свертывания.

Результаты исследования крови на инфекции от 20.08.10 г. представлены в таблице.

Реакция непрямой гемагглютинации с диагностикумами Зонне, Флекснера, сальмонеллезным комплексным от 23.08.10 г. отрицательная.

Анализ крови на HbsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) от 23.08.10 г. отрицательный.

Анализ мочи на диастазу (норма до 1000 ЕД/л): от 20.08.10 г. – 1019 ЕД/л, от 24.08.10 г. – 782 ЕД/л.

Анализ кала на яйца гельминтов от 19.08.10 г. отрицательный. Анализ кала на энтеробиоз от 20.08.10 г. отрицательный. Анализ кала на скрытую кровь от 23.08.10 г. резко положительный. Анализ кала на кишечную группу от 20.08.10 г. отрицательный.

Копрограмма (19.08.10 г.): консистенция полужидкая, цвет коричневый, реакция слабокислая, мыла – немного, жирные кислоты – немного, растительная клетчатка перевариваемая – много, крахмал – немного, слизь –

умеренно, лейкоциты покрывают всё поле зрения.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (23.08.10 г.): печень: переднезадний размер 130 мм, эхогенность, эхоструктура в норме; поджелудочная железа: размеры 17×13×20 мм, эхогенность не изменена, выражена диффузная неоднородность эхоструктуры; селезенка: размер 106×32 мм, эхогенность и эхоструктура в норме; желчный пузырь: размер 62×32 мм (пузырь частично сокращен), в просвете немного нежного осадка; лимфатические узлы: не увеличены; почки: правая – 95×32×40 мм, левая – 96×37×35 мм, центральный эхокомплекс – умеренно повышена эхогенность с двух сторон, собирательная система не расширена, расположение почек типичное. В полости таза определяется анэхогенная свободная жидкость. Патологических объемных образований в брюшной полости не обнаружено.

Ультразвуковое исследование органов малого таза (25.08.10 г.): органических изменений нет. Консультация гинеколога (25.08.10 г.): данных в пользу патологии половых органов не выявлено.

Эзофагогастродуоденоскопия (27.08.10 г.): в желудке неболь-

#### Результаты исследования крови на инфекции

Исследование	Результат	Норма
Цитомегаловирус IgG IgM	39,4 Отрицательный	Отсутствуют
Herpes simplex IgG IgM	198,1 Отрицательный	<22 ЕД/мл
Mycoplasma pneumoniae IgG IgM	Отрицательный Отрицательный	<22 ЕД/мл
Chlamydia pneumoniae IgG IgM	Отрицательный Отрицательный	<22 ЕД/мл





шое количество желудочного содержимого; слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки без изменений.

Колоноскопия (27.08.10 г.): слизистая оболочка прямой кишки рыхлая, тусклая, неравномерно окрашена, с множественными подслизистыми геморрагиями разной формы и величины (от 5–7 до 10 мм). Проксимальнее ректосигмоидного отдела слизистая оболочка толстой кишки тестоватой консистенции, тусклая, несколько инфильтрирована, складки выражены плохо. Вся поверхность толстой кишки покрыта мелкими (от точечных до 1–2 мм) «высыпаниями», не выступающими над поверхностью слизистой оболочки, желтоватого цвета (абсцессы?) и множественными, неправильной формы, покрытыми желтоватым налетом язвами (от 5 до 6–7 мм). Рисунок слизистой оболочки смазан, тонус кишки снижен. Отмечается гиперемия, местами неравномерная.

Патогистологическое исследование биоптата слизистой оболочки толстой кишки (31.08.10 г.): выраженный активный колит с формированием крипт-абсцессов. Морфологических данных в пользу болезни Крона нет. При усло-

вии исключения инфекционного характера процесса гистологические изменения могут быть трактованы как НЯК.

Консультация гематолога (23.08.10 г.): гипохромная анемия легкой степени (постгеморрагическая).

**Заключительный диагноз:** НЯК, токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон); анальные трещины.

Проводилась симптоматическая терапия: стол №5; креон 10000 по 1 капсуле 3 раза в сутки; фламин по 1 таблетке 3 раза в сутки; комплексный иммуноглобулиновый препарат по 1 флакону 2 раза в сутки; линекс по 1 капсуле 3 раза в сутки; 1% раствор викасола по 1 мл 1 раз в сутки; аевит по 1 капсуле 2 раза в сутки; фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в сутки; энтерофурил по 200 мг 3 раза в сутки.

Состояние ребенка оставалось среднетяжелым. Кожа бледная, синева под глазами. Катаральных явлений нет. Живот умеренно болезненный по ходу сигмовидной кишки и в эпигастриальной области. Стул до 4 раз в сутки, окрашен, кашицеобразный, без примеси крови. Следы алой крови на туалетной бумаге. 03.09.10 г. ре-

бенок переведен в специализированное отделение Измайловской детской городской клинической больницы для дальнейшего лечения.

Причиной запоздалой диагностики явился тот факт, что наряду с учащенным стулом с примесью крови у больной при первом поступлении была выявлена анальная трещина, а при эндоскопическом исследовании – только проктит. Клинических и лабораторных признаков анемии при первом поступлении не было. Абдоминальная боль не является типичным симптомом НЯК. Боль если и отмечается, то локализуется чаще всего в левой подвздошной области и предшествует акту дефекации. У наблюдаемой нами пациентки боль отмечалась в околопупочной области. Показания к колоноскопии были определены только после исключения ряда кишечных инфекций и контроля показателей гемостаза. По-видимому, это наиболее приемлемый алгоритм диагностики НЯК у детей с диареей и кровью в стуле.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 22.04.2013 г. №384

## Торговое название

Ровамицин®

## Международное непатентованное название

Спирамицин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

## Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,

вспомогательные вещества: кремний коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая,

состав оболочки: титана диоксид (E171), макрогол 6000, гипромеллоза

## Описание

- Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне
- Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

## Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Спирамицин  
Код АТХ J01FA02

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

#### Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3,3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень вы-

сокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках. Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах). В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

#### Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

#### Выведение

- с мочой: 10% принятой дозы.

- выведение с желчью очень высокое: концентрации в 15-40 раз выше, чем концентрации в плазме.

- существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

#### Фармакодинамика

##### Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены далее:

$S \leq 1$  мкг/л и  $R > 4$  мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii in vitro* и *in vivo*.



\* Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

## Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических исследований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
  - без факторов риска
  - без тяжелых клинических симптомов
  - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию.

При наличии подозрения на атипичную пневмонию, использование макролидов уместно независимо от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эритразма



- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

## Способ применения и дозы

*Пациентам с нормальной почечной функцией:*

*Взрослые:* внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

*Дети старше 6 лет:* 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

*Профилактика менингококкового менингита:* для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

*Пациентам с почечной недостаточностью:*

Корректировка дозы не требуется.

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

## Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

*Редко*

- преходящая парестезия

*Очень редко*

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»).

## Противопоказания

повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата  
период лактации

## Лекарственные взаимодействия

*Комбинации, которое необходимо принимать во внимание:*

- Леводопы (в сочетании с карбидопой):

ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

*Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)*

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, помимо прочего, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

## Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано в связи с риском случайного удушья.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

*Беременность и период лактации*

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

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

Не влияет.

## Передозировка

*Симптомы:* не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченых высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию).

*Лечение:* специфического антидота нет. Рекомендуются симптоматическое лечение.

## Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

*Адрес местонахождения:* 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

## Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Франция, Франция

## Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева 215

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com



## Разработан первый препарат для профилактики и лечения кори

Первый противовирусный противокоревой препарат, разработанный международной группой ученых, показал хорошие результаты при тестировании на животной модели. Он подавляет репликацию вируса – возбудителя кори и, в случае успешных испытаний на людях, сможет применяться для облегчения симптоматики у заболевших и предотвращения заражения ими окружающих. Работа опубликована в журнале *Science Translational Medicine*.

Препарат ERDRP-0519 является ингибитором РНК-полимеразы – ключевого фактора репликации – морбилливирусов, к которым относится возбудитель кори. Разработчики препарата, специалисты по биомедицине из Университета штата Джорджия, Института Эмори (США) и Paul-Ehrlich Institute (Германия) протестировали его на хорьках, интраназально зараженных другим морбилливирусом – вирусом чумы

п л о - тоядных, обычно вызывающем у этих животных заболевание со стопроцентной летальностью – на фоне пероральной терапии ERDRP-0519.

Прием препарата значительно снизил степень виремии (распространения вируса через кровоток по организму) и позволил животным не только выжить, но и приобрести стойкий иммунитет к заболеванию. У хорьков, инфицированных той же дозой вируса, но начавших получать препарат уже после заражения, наблюдалась сравнительно низкая концентрация вируса в крови и отсутствовали симптомы заболевания. Все они выжили, в то время как контрольная группа погибла в полном составе.

Авторы предполагают, что препарат, клинические испытания которого еще впереди, теоретически может быть использован в качестве средства для локализации вспышек кори – его могут принимать люди, находившиеся в близком контакте с заболевшим, которому такое лекарство также может облегчить протекание болезни. Исследователи подчеркивают, что такой препарат ни в коем случае не заменит вакцинацию, но станет дополнительным средством борьбы с инфекцией.

В настоящее время препаратов для специфического лечения кори в клинической практике не существует. Несмотря на общемировой прогресс в отношении контроля распространения инфекции, статистика смертности от этой болезни на планете остается постоянной с 2007 года и составляет около 150 тысяч смертей в год. Во всех странах мира, включая развитые, регулярно происходят вспышки кори в связи с высокой заразностью инфекции и недостаточной степенью иммунизации населения, в первую очередь из-за отказов со стороны родителей прививать детей.

## Пробиотики оказались бесполезными при младенческих коликах

Пытаться помочь страдающему коликами младенцу с помощью пробиотиков бесполезно, а в некоторых случаях даже опасно. Такой вывод делают авторы исследования, результаты которого опубликованы в журнале *British Medical Journal*. Полученные данные идут в разрез с принятыми в развитых странах педиатрическими рекомендациями, согласно которым пробиотики показаны для терапии кишечных колик у детей первых месяцев жизни.

Принято считать, что источником чрезмерно интенсивного и длительного плача и беспокойного поведения примерно 20 процентов младенцев независимо от пола в первые три-четыре месяца жизни являются кишечные колики, спонтанно проходящие в более старшем возрасте. Однако причины возникновения этого феномена до сих пор не ясны, а однозначного эффективного метода лечения не существует. Распространенным критерием диагностики младенческих колик является так называемый критерий Уэссела (Wessell criteria): «Коликами считаются приступы плача у здорового ребенка, длящиеся более трех часов подряд, более трех дней в неделю, в любую из последних трех недель».

Результаты предыдущих небольших исследований показали, что пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSM17938 облегчает состояние младенцев с выраженными коликами, находящихся на грудном вскармливании, но в отношении искусственно вскармливаемых младенцев такие исследования не проводились.

Группа австралийских специалистов по педиатрии и детской гастроэнтерологии провела наиболее масштабное из проводившихся до сих пор двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование влияния приема *L. Reuteri* на поведение отвечающих критерию Уэссела младенцев в возрасте младше трех месяцев, часть из которых находилась на грудном, а часть – на искусственном





вскармливания. Из 167 принимавших участие в исследовании детей 85 в течение месяца получали пробиотик, а 82 – плацебо. На выходе оценивались изменения в продолжительности плача или беспокойного поведения младенцев, в продолжительности их сна, в психическом состоянии матери, в качестве жизни как семьи в целом, так и ребенка в отдельности. Отлеживались также изменения в составе микрофлоры кишечника детей, анализировались колебания уровня фекального кальпротектина (биомаркера воспаления кишечника) и колонизации кишечника патогенной бактерией *E. coli*.

В итоге оказалось, что группа получавших пробиотик младенцев в течение месяца проявляла беспокойное поведение значительно в большей мере, чем группа получавших плацебо, в особенности это касалось детей, находившихся на искусственном вскармливании. На поведение получавших грудное молоко прием *L. reuteri* в основном не повлиял никак. В среднем, по истечении месяца, продолжительность плача у младенцев из пробиотической группы оказалась на 49 минут больше, чем у группы плацебо. При этом терапия пробиотиком не привела к изменению в составе кишечной микрофлоры, в уровне фекального кальпротектина или колонизации *E. coli*.

«Терапия *L. reuteri* не приводит ни к снижению частоты и продолжительности плача и беспокойного поведения у младенцев с коликами, ни к улучшению их сна и психического состояния их матерей, ни к улучшению качества жизни семьи в целом, - делают вывод авторы. – В связи с этим пробиотики не стоит назначать при младенческих коликах всем детям в плановом порядке, в особенности это касается находящихся на искусственном вскармливании».

Комментируя результаты исследования в статье, педиатр из Школы медицины при университете штата Индиана (США) Уильям Беннет (William E Bennett) задается вопросом: «А стоит ли вообще лечить младенческие колики?». «Большой объем накопленных клинических данных говорит нам о том, что у колик отсутствует долговременный негативный эффект для здоровья младенцев, а симптомы проходят сами собой со временем. Потенциальный ущерб от диагностики и терапии вполне может перевесить ущерб от колик самих по себе», - считает Беннет.

## Аутизм связали с повышенным уровнем мужских гормонов во внутриутробный период

Объединенная группа ученых из Великобритании и Дании научно подтвердила, что аутичные дети в период своего внутриутробного развития подвергались воздействию повышенного уровня стероидных гормонов (например, тестостерона, прогестерона, кортизола). Это исследование, опубликованное в журнале *Molecular Psychiatry*, может помочь объяснить, почему аутизм наиболее распространен среди мужчин.

Стероидные гормоны влияют на то, каким образом генетический код используется для построения белков. Как считают ученые, повышение уровня этих гормонов в период, когда закладывается раннее развитие мозга, может внести соответствующие изменения.

Исследователи из Кембриджского университета и Института сывороток в Копенгагене изучили 19,5 тысяч образцов амниотической жидкости, взятых у беременных женщин в период с 1993 по 1999 год. Образцы околоплодных вод были получены в важный для раннего развития мозга и половой дифференцировки период – на 15-16 неделе беременности. В итоге было отобрано 128 образцов от лиц мужского пола, у которых впоследствии диагностировали расстройства аутистического спектра.

В образцах ученые исследовали уровень четырех стероидных гормонов, образующихся один из другого: прогестерона, 17α-гидроксипрогестерон, андростендиона и тестостерона, а также кортизола. Результаты показали, что у детей-аутистов в период внутриутробного развития уровень всех стероидных гормонов был выше, чем в контрольной группе.

«Это один из самых ранних негенетических биомаркеров расстройств аутистического спектра, - сказал один из авторов исследования Саймон Барон-Козн (Simon Baron-Cohen). – Уже известно, что повышенный пренатальный уровень тестостерона связан замедлением социальной адаптации, развития языковых навыков и повышенным вниманием к деталям. Теперь нами впервые показано, что уровень этих стероидных гормонов повышен у детей с диагнозом «аутизм». И так как некоторые из этих гормонов в большем количестве производятся в мужском организме, это частично объясняет, почему расстройства аутистического спектра, включая синдром Аспергера, классический и атипичный аутизм, более распространены среди мужчин».

## Итальянцы создали почечный диализатор специально для новорожденных

Доктор Ронко подключает младенца к аппарату CARPEDIEM. Фото предоставлено больницей Сан-Бортоло

Итальянские специалисты разработали и успешно испытали первое в своем роде миниатюрное устройство для почечного диализа, предназначенное специально для новорожденных и детей раннего возраста. Предложенная технология способна в корне изменить подходы к терапии острой почечной и полиорганной недостаточности в педиатрии, полагают авторы разработки. Описание метода опубликовано в журнале *The Lancet*.

Устройство для непрерывной заместительной почечной терапии (CRRT), названное создателями во главе с профессором Клаудио Ронко (Claudio Ronco) из больницы Сан-Бортоло (Виченца, Италия) CARPEDIEM (Cardio-Renal Pediatric Dialysis Emergency Machine), призвано преодолеть существующие проблемы с почечным диализом для детей, так как вся используемая в клинической практике аппаратура предназначена для взрослых пациентов и требует специальной адаптации в случае ее использования в педиатрии.

Как отметил Ронко, подобная модификация негативно влияет на точность и эффективность аппаратов при их применении для детей, чей вес меньше 15 килограммов, что может повлечь за собой ряд осложнений. В первую очередь это касается возможных ошибок в объемах вводимой и выводимой из организма жидкости при ультрафильтрации – «взрослое» оборудование имеет тенденцию забирать либо слишком много жидкости из детского организма, что ведет к обезвоживанию и падению артериального да-

вления, либо, наоборот, слишком мало жидкости, что ведет к повышению давления и отекам.

CARPEDIEM, создание которого, от идеи до появления прототипа и получения лицензии, заняло пять лет, в отличие от остальных аппаратов CRRT, предназначен специально для детей весом от 2 до 10 килограммов. Он рассчитан на меньший, по сравнению со «взрослым» аппаратом, объем перекачиваемых жидкостей, позволяет использовать миниатюрные насосы и катетеры, что повышает точность и эффективность процесса, а также делает его менее травматичным для организма ребенка.

В августе 2013 года, через несколько недель после получения европейской лицензии на аппарат, первым пациентом, спасенным с помощью CARPEDIEM, стала трехдневная новорожденная девочка весом 2,9 килограмма, у которой наблюдалась тяжелая полиорганная недостаточность вследствие сложных родов. После 20 дней терапии, несмотря на изначальный негативный прогноз выживаемости, функции всех органов младенца восстановились настолько, что он был отключен от CARPEDIEM. Через 50 дней после рождения ребенок был выписан из больницы с почечной недостаточностью средней степени, не требующей CRRT. С тех пор еще 10 детей в разных странах Европы были вылечены с помощью CARPEDIEM.

«Мы показали, что технические сложности проведения CRRT маленьким детям могут быть преодолены без адаптации оборудования, предназначенного для взрослых пациентов, а с помощью специально созданного для использования в педиатрии устройства, способного безопасно и эффективно избавлять детей от острой почечной недостаточности, – отметил Ронко. – Мы надеемся, что наш успех будет способствовать появлению и другого медоборудования, разработанного специально для младенцев и детей раннего возраста».

*Medportal.ru*

