

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нағима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судакوف 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:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 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 Gero»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 13 (44), 2014 Педиатрия

Уважаемые коллеги!



Прописная истина «все лучшее – детям» не теряет актуальности и в наше время. Сейчас это даже принимает гипертрофированные формы, так как у современных детей есть всё, чего бы они только не пожелали. Однако здоровье детей от этого лучше не становится. Современные методы диагностики позволяют распознавать заболевание еще в утробе матери, в связи с чем врачи делают неутешительные выводы, что состояние здоровья новорожденных оставляет желать лучшего.

Руководствуясь девизом «Здоровое начало жизни», заведующая кафедрой неонатологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н. Н.С. Божбанбаева рассказала о зада-

чах и проблемах казахстанской неонатологии. Она подробно остановилась на проблемах детей с задержкой внутриутробного развития, родившихся с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела, на раннем выявлении пороков развития плода.

В целом в очередном выпуске «Педиатрия» представлены статьи по различным детским болезням, которым, увы, подвержены дети XXI века. Это дисбактериоз и гепатит, и не теряющие актуальности перед наступающей зимой бронхит и пневмония, ринит и ларингит.

В разделе Клинические рекомендации для практикующих врачей будут весьма полезны Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом.

Завершает номер весьма оптимистичная статья И.В. Богадельникова и соавторов, где он описывает весьма уникальный случай из практики, который несомненно заинтересует наших читателей.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

«Здоровое начало жизни» – наиважнейшая задача здравоохранения	6
Противокашлевая терапия	10

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом	12
---	----

ОБЗОРЫ

Врожденный цитомегаловирусный гепатит в XXI веке – уже не редкость! <i>Скородумова Н.П., Коваленко Т.И., Шведкая Е.В., Хмара Е.В.</i>	23
Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях. <i>Харченко О.Ф.</i>	28
Применение Фенспирида (Инспирон) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность. <i>Батырханова У.Б., Калыбаев Е.У.</i>	38
Папулезный акродерматит детей, или синдром Джанотти-Крости. <i>Григорьев Д.В.</i>	43
Кашель у детей. <i>Исаева В.С., Титков К.В., Ерошенко Е.А., Сахарова Е.С.</i>	46

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение Урсосана для лечения синдрома холестаза у детей с онкогематологическими заболеваниями при поражениях печени. <i>Романова О.Н.</i>	54
Квикс® – гипертонический солевой раствор в лечении острого ринита. <i>Буцель А.Ч., Долина И.В., Картель А.А., Максименя Г.Г., Овчаренко Т.М.</i>	59
Опыт применения Беродуала у детей грудного возраста с синдромом бронхиальной обструкции. <i>Траверсе Г.М., Зюзина Л.С., Ананевич О.И., Билан О.В., Андрущенко И.И.</i>	62

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций). <i>Генне Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Волков И.К.</i>	65
Эффективность и переносимость растительного комбинированного препарата Имупрет®. <i>Бергер Т.</i>	70
Современные пути коррекции микробиологических расстройств кишечника у детей. <i>Шадрин О.Г.</i>	75

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ОСТРЫЙ БРОНХИТ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Ингаляционные формы амброксола в терапии секреторно-эвакуаторных нарушений респираторного тракта при острых бронхитах у детей. <i>Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Жихарева Н.В., Самохин И.В., Ткаченко В.Ю.</i>	80
---	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. <i>Чернышева О.Е.</i>	85
Доказательная база эффективности и безопасности ибупрофена в педиатрии. <i>Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И., Гарбар И.И.</i>	91
Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии. <i>Мизерницкий Ю.Л.</i>	98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Хорошо забытое старое. <i>Богадельников И.В., Ильин А.Ф., Вьяльцева Ю.В., Мазина Э.Р.</i>	103
---	-----

НОВОСТИ	109
---------------	-----

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 натошак. 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 ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукразиномальтазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до $37,9^{\circ}\text{C}$), 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 ($>38,0^{\circ}\text{C}$). При повышении температуры тела больше $38,0^{\circ}\text{C}$ 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:

ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

tel.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»
117997, Москва, ул. Милутуз-Маклая, 19/10
т.ф.: +7 (495) 3307450
peptek@peptek.ru www.peptek.ru



«Здоровое начало жизни» – наиважнейшая задача здравоохранения

Период новорожденности в проблеме неонатологии рассматривается как приоритетный вопрос здорового старта жизни человека. Ведь неонатальный период жизни ребенка – это наиболее важный этап онтогенеза человека, на протяжении которого происходит становление и бурное развитие всех функциональных систем организма. Об основных направлениях обеспечения качества и безопасности медицинской помощи новорожденным в Казахстане мы беседуем с доктором медицинских наук Н.С. Божбанбаевой – заведующей кафедрой неонатологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.



– Нишангуль Сейтбековна, как Вы оцениваете ситуацию с рождаемостью в Казахстане?

– Благодаря проводимому последовательному курсу государства, направленному на улучшение экономической, социально-политической ситуации в Казахстане, наблюдаются позитивные тенденции основных медико-демографических показателей: рождаемость у нас увеличилась на 25%, смертность снизилась – на 11%, естественный прирост населения увеличился в 1,7 раза по сравнению с 2007 г.

– Какова структура заболеваемости детей неонатального периода?

– Это врожденные пороки развития, синдром дыхательных расстройств у недоношенных детей, инфекционные заболевания, в том числе сепсис. Среди инфекционных заболеваний новорожденных чаще других встречается ОРВИ, пневмония, ОКИ, инфекции кожи и подкожной клетчатки, молочница.

– Какие основные патологические синдромы наблюдаются у детей с ЗВУР (задержка внутриутробного развития)? Каков прогноз для ребенка с ЗВУР?

– Детей с ЗВУР сейчас относят к категории маловесных к сроку гестации ребенка. При различных формах ЗВУР (симметричная, асимметричная) наблюдаются различные патологические синдромы.

Причиной симметричной (одновременное снижение массы тела и роста плода) часто бывают наследственные заболевания, генные мутации, а также инфекции. У плода могут возникать врожденные пороки развития, малые аномалии, стигмы дисэмбриогенеза, свидетельствующие о неблагополучии внутриутробного (эмбрионального и раннего фетального периода, с 15 по 180 день внутриутробной жизни) периода. В основном симметричная форма ЗВУР возникает при воздействии неблагоприятного фактора с 70 по 180 день внутриутробной жизни.

Вторая форма ЗВУР – асимметричная, формируется позже в третьем триместре беременности или в позднем фетальном периоде, начиная с 181

по 280 день внутриутробной жизни, при этом отмечается снижение только массы плода, рост же нормальный. Часто причиной является хроническая внутриутробная гипоксия плода, нарушение фетоплацентарной недостаточности вследствие заболеваний матери, дефицита питания и др.

В первую очередь, у маловесных к сроку гестации детей наблюдается синдром дезадаптации, то есть ранний неонатальный период – период адаптации, самый критический период протекает у них тяжело. Часто у этих детей имеют место гипогликемия (снижение сахара в крови, так как у них малые запасы гликогена в печени), склонность к гипотермии (снижение температуры тела), гипопроотеинемия (снижение белка в крови вследствие низких запасов белков), гипокальциемия, гипомagneмизм и др. Дети вялые, сонливые, со сниженным мышечным тонусом, со слабыми врожденными рефлексами. Транзиторные состояния, которые имеют место у новорожденных детей, имеют тенденцию к пролонгированию, со сдвигом в патологическую сторону: то есть наблюдается больше чем 10% потеря первоначальной массы тела, длительная конъюгационная желтуха, половой криз и др.

Относительно прогноза, то у детей с асимметричной формой ЗВУР он благоприятный. Наиболее неблагоприятным считается прогноз при симметричной форме ЗВУР, когда имеются наследственные синдромы, генетические заболевания, и врожденные пороки развития, аномалии.

Насчет отдаленных исходов, были проведены исследования, в которых выявлена прямая корреляционная связь задержки внутриутробного развития и сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и др.

– Наблюдается ли рост рождаемости новорожденных детей с хирургической патологией, нуждающихся в оперативном лечении в периоде новорожденности и на первом году жизни?

– В связи с тем что частота врожденных пороков развития и аномалий не уменьшается, а, наоборот, в динамике имеет тенденцию к повышению, количество новорожденных детей, нуждающихся в оперативном лечении врожденных аномалий, также растет.

– Какие на сегодня имеются эффективные перинатальные технологии, направленные на раннее выявление пороков развития плода (ВПР)?

– Важное значение имеет пренатальная диагностика ВПР, наследственных заболеваний. Своевременное выявление этих патологий позволяет

предотвратить инвалидизацию. Для выявления пренатальной патологии и профилактики наследственных и врожденных заболеваний необходимо обследовать беременную женщину в 3 этапа:

- ❖ 10-14 недель беременности – 1 триместр
- ❖ 20-24 недель беременности – 2 триместр
- ❖ 30-34 недель беременности – 3 триместр

Первый этап обследования беременной женщины включает уточнение сроков беременности при УЗИ-диагностике, выявление грубых аномалий плода и стигм, указывающих на наличие хромосомной патологии, определение группы крови и резус-фактора женщины, выявление инфицированности женщины вирусом гепатита В и С, сифилисом, ВИЧ-инфекцией.

Беременные женщины группы высокого риска рождения детей с хромосомными и генными болезнями направляются на медико-генетическую консультацию. Показания для консультации у медицинского генетика: возраст беременной женщины 35 лет и старше, наличие хромосомных заболеваний у детей от предыдущих беременностей, установленные хромосомные аномалии у одного из родителей, болезнь Дауна у одного из членов семьи матери или отца, множественные (3 и более) спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения, множественные пороки развития у предыдущего ребенка в семье.

Основные методы оценки состояния плода: не прямые методы (акушерско-гинекологические, медико-генетические, бактериологические, биохимические). Прямые методы (обследование плода) включает неинвазивные методы (УЗИ, сканирование), инвазивные (хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, биопсия тканей мозга).

Все перечисленные мероприятия направлены на раннюю диагностику врожденных пороков развития плода.

– Какими возможностями по выхаживанию новорожденных детей, появившихся на свет раньше положенного срока, располагает современная медицина?

– Дети, родившиеся недоношенными, нуждаются в интенсивной терапии. Лишь благодаря постоянному совершенствованию методов выхаживания, внедрению новых технологий удается сохранить этим детям жизнь. Во многом исход заболевания зависит от того, насколько своевременно и качественно была оказана медицинская помощь. Проблема выхаживания недоношенных детей казахстанскими неонатологами решается благодаря проведению следующих мероприятий:

- ❖ Решение вопроса о пролонгировании беременности на консилиуме, если состояние женщины не критическое. Проведение ante-

натальной профилактики синдрома дыхательных расстройств у плода с 23 по 34 недели беременности;

- ❖ Профилактика бактериальной инфекции;
- ❖ Обертывание недоношенных менее 28 недель гестации в полиэтиленовый мешок для сохранения тепла;
- ❖ Применение пульсоксиметра для измерения сатурации (процентного насыщения гемоглобина кислородом) в родильной палате (избегают большого дыхательного объема и 100% кислорода);
- ❖ Оказание ранней неинвазивной респираторной поддержки спонтанно дышащему новорожденному с помощью СРАР и селективного введения сурфактанта у недоношенных детей со сроком гестации 26-29 недель;
- ❖ Измерение уровня шума (светофор), с целью соблюдения лечебно-охранительного режима (исключение яркого света, чрезмерного звука, шума, излишних манипуляций и прикосновений медицинского персонала);
- ❖ Парентеральное питание с первого дня жизни;
- ❖ Энтеральное питание сцеженным грудным молоком матери с первых суток жизни;
- ❖ Применение «метода кенгуру»: контакт кожа к коже для сохранения тепла, психологической поддержки матери, профилактика вторичной инфекции (при стабилизации состояния ребенка);
- ❖ Ранняя диагностика открытого артериального протока, который функционировал внутриутробно, но так как ребенок родился раньше срока этот проток не зарастает и усиливает гипоксию;
- ❖ Коррекция терапии при полном энтеральном питании (назначение витамина Д и препаратов железа с третьей недели жизни);
- ❖ Реабилитация немедикаментозными методами (музыкотерапия, легкий массаж, поглаживание и др.).

– Дети, родившиеся с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Каковы отдаленные последствия у данных групп детей?

– Анализ литературных данных свидетельствует о том, что достижения перинатологии в последние годы привели не только к увеличению выживаемости глубоко недоношенных младенцев (дети, родившиеся с массой тела до 1500 гр.), но и к росту инвалидизирующих расстройств у выживших детей и ухудшением качества их жизни. В исследовании Deanne Wilson-Costello et al. показано увеличение частоты неврологических отклонений,

бронхолегочной дисплазии, глухоты, ретинопатии, риска нарушений психомоторного развития и инвалидности у выживших детей. Причину этих нарушений авторы связывают с расширением показаний к операции кесарева сечения, применением современной дыхательной аппаратуры ИВЛ, сурфактантной терапией, «агрессивной» медикаментозной терапией, развитием интенсивной терапии и реанимации при оказании помощи глубоко недоношенным новорожденным.

В связи с глубокой недостаточностью иммунной системы, эти дети склонны к присоединению интеркуррентных инфекций, которые имеют осложненное течение, иногда с летальным исходом. Почему это происходит? Это связано с приемом антибиотиков, гормонов и диуретиков. Например, детям с бронхолегочной дисплазией мы вынуждены длительное время назначать вышеперечисленные препараты, так как участок легких не участвует в газообмене и в связи с морфологической перестройкой структуры альвеол эти дети зависят от кислорода. К сожалению, у этих детей мы видим много других проблем.

Успехи современной неонатологии привели к тому, что доля детей, родившихся недоношенными, становится больше, в то время как они требуют особых условий выхаживания, лечения, диспансерного наблюдения в течение длительного времени.

– Нишангуль Сейтбековна, какие факторы риска и причины приводят к неонатальной смертности?

– Основными причинами смертности новорожденных являются состояния, возникающие в перинатальном периоде (60,4%): хроническая внутриутробная гипоксия, перинатальная инфекция, рождение ребенка в асфиксии (острой гипоксии), задержка внутриутробного развития плода, перинатальный инсульт, родовая травма.

Актуальной проблемой для республики остается смертность детей, связанная с врожденными пороками развития, в структуре которых наряду с пороками центральной нервной системы наиболее тяжелыми являются врожденные пороки сердца. Так, показатель смертности детей до одного года жизни от врожденных пороков развития в 2012 году составил 26,01 на 10 тыс. родившихся живыми и занимают второе место после состояний, возникающих в перинатальном периоде.

Конечно же, основную долю в смертности новорожденных составляют недоношенные дети с малым весом при рождении. Наиболее распространенной патологией у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении является респираторный дистресс синдром или синдром ды-

хательных расстройств и на долю его приходится примерно 25% среди всех умерших, а у детей, родившихся на 26-28-й неделе гестации, эта цифра достигает до 80%. Распространенность его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела при рождении. По данным Euro Neo Net 2010 г., она составляет у детей 24-25 нед. гестации 92%, у детей 26-27 нед. гестации – 88%, у детей 28-29 нед. гестации – 76%, у детей 30-31 нед. гестации – 57%.

Высокий процент летальности составляют дети с задержкой внутриутробного развития, родившиеся преждевременно с массой тела до 1500 гр., у которых масса тела не соответствует к сроку гестации. То есть это заведомо больные дети, склонные к различным патологическим состояниям с высоким риском смертности.

– Каковы методы профилактики перинатальной и младенческой смертности?

– Прежде всего, снижению перинатальной и младенческой смертности способствует внедрение современных технологий и международных стандартов, основанных на доказательной медицине.

Учитывая данные доказательной медицины, в женских консультациях и родильных домах необходимо исключить полипрагмазию, гипердиагностику, применение нерациональных методов лечения, которые в свою очередь могут привести к нежелательному исходу течения беременности, родов и послеродового периода (перинатальная заболеваемость, перинатальная смертность).

Снижение перинатальной и младенческой смертности, заболеваемости и риска инвалидизации новорожденных невозможны без четко продуманной организации системы родовспоможения, т.е. стратегия и тактика акушера-гинеколога и неонатолога должны быть интегрированными и скоординированными.

– На конгрессе, посвященном мужскому здоровью (Алматы, сентябрь, 2014 г.), прозвучало, что младенческая смертность среди мальчиков в 3 раза выше, чем среди девочек. Вы не могли бы пояснить, с чем это связано?

– Считается, что генетически мужской пол слабее, чем женский. У девочек больше компенсаторных возможностей организма, выше процент выживаемости.

– На Западе приняты стандарты семейной медицины в педиатрии. Отличается ли наша система заботы о здоровье детей от зарубежной?

– Принципы те же, но отличие в том, что на Западе стандарты семейной медицины приняты давно и они укоренились, а мы только начинаем.

– Какие проблемы на данный момент решает казахстанская неонатология? Как Вы считаете, в каком направлении ей надо развиваться и двигаться дальше?

– Действительно, состояние здоровья новорожденных оставляет желать лучшего. И на сегодня актуальные проблемы, которые стоят перед казахстанской неонатологией – это выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела; ранняя диагностика осложнений, в частности ретинопатии сетчатки; внедрение мониторинга ретинопатии и своевременное лечение. Кроме того, необходима оптимизация службы инфекционного контроля, регионализации перинатальной службы, усиление пренатальной диагностики ВПР.

К слову сказать, наша кафедра изучает проблему ранней диагностики врожденных инфекций у недоношенных детей и их значение в заболеваемости детей на первом году жизни.

Общепризнанным направлением, признанным в мире для улучшения перинатальных показателей, является организация современных перинатальных центров для оказания помощи беременным с высоким уровнем перинатального риска и их новорожденных. Я считаю, что необходимо заниматься вопросами организации диспансерного наблюдения глубоко недоношенных детей, то есть должен функционировать каталитический кабинет на базе Перинатального центра.

Казахстанские неонатологии поддерживают стратегию ВОЗ в отношении пропаганды здорового образа жизни. Необходима предгравидарная подготовка: каждая семья должна планировать ребенка, каждая женщина должна готовиться к беременности (своевременная диагностика заболеваний, санация хронических очагов воспаления, обследование на инфекции и т.д.).

В целом казахстанская медицина, в том числе перинатология, неонатология, акушерство должны заниматься профилактикой заболеваний, врожденных пороков развития, внутриутробных инфекций, недоношенности и др.

В завершение, хотелось бы напомнить известный постулат «Здоровая мать – здоровый ребенок» – это очень важно, ведь от этого зависит здоровье новорожденных детей.

– Спасибо за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Противокашлевая терапия

Кашель – это достаточно сложный по своему механизму рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Также он характеризуется как одно из самых частых проявлений заболеваний респираторного тракта, в связи с чем его обычно рассматривают как явление, с которым может справиться любой, даже не обладающий специальными знаниями человек. Однако такое мнение ошибочно и даже вредно, так как нередко на нем основывается неправильно избираемая противокашлевая терапия. Своим мнением на этот счет в рамках Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине», которая прошла в Астане, поделился доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики Днепропетровской медицинской Академии Александр Абатуров.



По его словам, широко бытующее мнение о том, что от кашля, который по сути является физиологическим защитным рефлексом, надо избавляться, поскольку он один из симптомов инфекционного процесса, в корне неверно. Напротив, необходимо сделать все, чтобы кашлевой рефлекс выполнил свою функцию. Но при этом кашель не должен вызывать ассоциированных осложнений. На сегодня не существует классификации кашля, но есть классификационный подход, где кашель делится на острый, подострый и хронический.

Острый кашель, чаще всего, - это острая респираторная инфекция. Тонзиллиты, бронхиты, пневмонии, иногда синуситы. При этом необходимо помнить, что кашель может проявляться не только при патологии респираторного тракта. Подострый кашель длится более трех недель, его самым важным и частым нозологическим проявлением является коклюш. Несмотря на то что проводится активная вакцинация населения, с каждым годом наблюдается рост коклюша не только в нашей республике но и в странах Европы.

Кашель, длящийся свыше шести недель, относят к хроническому.

Это все наследственные заболевания трахеи и легких, бронхиальная астма, рецидивирующий хронический бронхит, туберкулез.

Кроме того, кашель может быть одним из первых проявлений таких заболеваний, как аневризма аорты, опухоль, и, что очень важно, хронической левожелудочковой недостаточности, которая, во многих случаях сегодня определяется как отдельный диагноз.

Какие лекарственные средства необходимо применять? У нас на рынке примерно около 600 различных препаратов, которые можно применять при кашле. Как выбрать из такого огромного количества тот, который нужен, поскольку запомнить их все очень затруднительно. Профессор А.Е. Абатуров предлагает все средства, которые применяются при кашле, разделить на две большие группы. К первой группе относятся препараты которые подавляют кашель и снижают чувствительность рецепторов, и ко второй группе относят средства, облегчающие кашель.

Подавляющие кашлевой эффект лекарственные средства могут применяться исключительно при сухом, непродуктивном кашле, однако по

его мнению, правильнее ограничить применение этих препаратов только одной нозологией – это препараты, использующиеся для лечения коклюша. То есть, когда возникает кашлевая доминанта, тогда эти препараты становятся полезны. Во всех остальных случаях они приводят только к нарушению дренажной функции. Средства из второй группы облегчают кашель и используются при его продуктивном характере. По старой классификации они представлены сегодня двумя группами. Однако в 2010 году была сделана попытка пересмотреть увеличивающееся количество лекарственных средств, которые можно применять при кашле. Было выделено четыре группы препаратов, одна из которых – лекарства, облегчающие течение кашля за счет увеличения объема мокроты. Увеличение бронхиального секрета приводит к тому, что кашель становится эффективным, но это нередко может привести к так называемому синдрому «заболачиваемости» легких. Когда мокрота резко снижает свою эластичность и спускается с верхней части бронхов в среднюю. Наибольшей опасности подвержены дети первого года жизни, так как по большей части они находятся в по-

ложении лежа и отхождение мокроты в этом положении затруднено.

Вторая группа – это муколитики и мукокинетики, представленные бромгексином и его производными. Это хорошо зарекомендовавшие себя препараты, однако механизм их действует в основном на мукопротеины мокроты. Поэтому эти препараты в меньшей степени действуют при гнойной мокроте. В связи с этим их не относят к группе так называемых истинных муколитиков.

Третья группа – это мукорегуляторы с препаратом карбоцистеин.

К четвертой группе относят истинные муколитики. Это ацетилцистеин, который более 50 лет назад был предложен для использования в клинике и имеет на сегодняшний день большую доказательную базу. Истинный – потому что разрушает дисульфидные связи между молекулами и полисахаридами, что не приводит к увеличению объема мокроты, и, если мы говорим о заболачивании, применение этого препарата позволяет этого избежать. Ведь чем выше вязкость мокроты, тем меньше у нее вероятность покинуть респираторный тракт. Препарат дает быстрый эффект при применении, что важно в педиатрии. При этом предпочтение лучше отдать растворимым формам, независимо от того, это АЦЦ или антибиотик. Терапевтическая практика показывает, что лицам пожилого возраста это также необходимо, как и детям. Действие начинается примерно через 30-40 минут и длится около четырех часов, быстро и практически полностью всасывается,

организм принимает именно ту дозу, которая будет действовать. АЦЦ обладает отхаркивающим, муколитическим эффектом, противовоспалительным, антибактериальным, детоксикационным и антиоксидантным. Кроме того, АЦЦ способствует снижению активности основного фактора транскрипции, который определяет весь процесс воспаления. АЦЦ также снижает вероятность развития модулирования стенки бронхов, и это единственный препарат, который способен разрушать биопленку. Поэтому показанием к назначению этого препарата являются все острые и хронические заболевания респираторного тракта, которые сопровождаются кашлем: острые и рецидивирующие хронические бронхиты, трахеиты, бронхиальная астма, пневмония. Кроме того, это единственный антидот при отравлении парацетамолом. Других на сегодня пока нет. Он эффективен при лечении отравлением ртутью, кадмием, бледной поганкой, дихлорэтаном. Учитывая все свойства, ученые рассматривают возможность его применения и при других заболеваниях, а также всех тех состояниях, которые протекают с так называемым оксидативным стрессом. Применяют его пероральным путем не забывая о дополнительном объеме жидкости для того, чтобы усилить муколитический эффект. Внутривенно назначают очень редко, исключено – внутримышечно, кроме экстренных случаев.

Список литературы находится в редакции журнала и может быть предоставлен по запросу

Торговое название

АЦЦ® юниор

Международное непатентованное название

Ацетилцистеин

Лекарственная форма

Шипучие таблетки.

Показания к применению

Секретолитическая терапия при острых и хронических заболеваниях бронхов и лёгких, сопровождающиеся нарушением образования и транспортировки мокроты.

Способ применения и дозировка

Взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет: по 1 шипучей таблетке 2-3 раза в день;

Дети и подростки в возрасте от 6 до 14 лет: по одной шипучей таблетке 2 раза в день;

Дети в возрасте от 2 до 5 лет: по ½ шипучей таблетке 2-3 раза в день.

Побочные действия

Редко (≥ 0,1% - < 1%):

- стоматит, диарея, рвота, изжога и тошнота, головная боль, шум в ушах; кровотечения, частично связанные с реакцией повышенной чувствительности.

Очень редко (<0,01%):

- аллергические реакции – зуд, крапивница, кожная сыпь, бронхолоспазм, тахикардия и артериальная гипотензия. Сообщения относительно бронхолоспазма преимущественно касались пациентов с повышенной реактивностью бронхиальной системы, связанной с бронхиальной астмой.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ацетилцистеину или любому компоненту препарата, наследственная непереносимость фруктозы, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, детский возраст до 1 года.

Особые указания

Секретолитическое действие АЦЦ® поддерживается достаточным приёмом жидкости.

Беременность и лактация

Назначение АЦЦ не рекомендуется, т.к. отсутствует опыт применения во время беременности и лактации.

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

Препарат не влияет на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению

Адрес компании:

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан
г. Алматы, ул. Луганского, 96
Номер телефона: +7 727 258 10 48
Номер факса: +7 727 258 10 47
E-mail: kzsds.drugsafety@sandoz.com

Союз педиатров России

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом

Данные клинические рекомендации подготовлены совместно с Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2014 г.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ❖ консенсус экспертов;
- ❖ оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1–	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.

2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серии случаев).
4	Мнение экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ❖ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ❖ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+.
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++.
D	Доказательства уровня 3 или 4; или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

Внешняя экспертная оценка.

Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (аллергологов-иммунологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A–D) на основании соответствующих уровней доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – Good Practice Points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Определение

Аллергический ринит (АР) – IgE-обусловленное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, вызванное воздействием сенсibilизирующего (причинно-значимого) аллергена и проявляющееся как минимум двумя симптомами – чиханием, зудом, ринореей или заложенностью носа.

Код МКБ-10:

J30.1 – Аллергический ринит, вызванный пылью растений

J30.2 – Другие сезонные аллергические риниты

J30.3 – Другие аллергические риниты

J30.4 – Аллергический ринит неуточненный

Эпидемиология

АР – широко распространенное заболевание.

Средняя распространенность симптомов АР составляет 8,5% (1,8–20,4%) у 6–7-летних и 14,6% (1,4–33,3%) у 13–14-летних детей (Международное исследование бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте: International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). По результатам исследования, проведенного согласно протоколу GA₂LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в 2008–2009 гг., распространенность симптомов аллергического ринита у подростков 15–18 лет составила 34,2%, при проведении углубленного обследования в 10,4% случаев диагноз АР был подтвержден, что в значительной степени превалирует над данными официальной статистики.

За время, прошедшее с момента проведения аналогичных исследований, отмечается увеличение наблю-

даемой распространенности АР во всем мире. Однако данные для разных центров сильно различаются.

Частота симптомов АР в Российской Федерации составляет 18–38%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте.

Классификация

Согласно традиционному подходу, АР классифицируется на основании длительности и выраженности симптомов ринита при наличии сенсибилизации.

Типичными аллергенами являются, в частности, клещи домашней пыли, пыльца деревьев, злаковых и сорных растений, аллергены животных (кошек, собак), а также плесневые грибки *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.

Наличие АР возможно и при отсутствии заметной специфической сенсибилизации, что обусловлено локальным образованием иммуноглобулина Е (IgE) в слизистой носа, т.н. энтопией. Вопрос о том, наблюдается ли данный эффект у детей, остаётся открытым.

Аллергический ринит в зависимости от природы патогенетически значимого аллергена может иметь **сезонный** (при сенсибилизации к пыльцевым или к грибковым аллергенам) или **круглогодичный** характер (при сенсибилизации к бытовым – клещи домашней пыли, тараканы, и эпидермальным – перхоть животных, аллергенам). Однако различие между сезонным и круглогодичным ринитом можно провести не всегда и не во всех регионах; как следствие, данная терминология была пересмотрена и, исходя из продолжительности симптомов, выделяют (по классификации ARIA 2008, 2010, а также EAACI 2013):

- ❖ **интермиттирующий** (сезонный или круглогодичный, острый, случайный) АР (симптомы <4 дней в неделю или <4 нед. в году);
- ❖ **персистирующий** (сезонный или круглогодичный, хронический, длительный) АР (симптомы ≥4 дней в неделю или ≥4 нед. в году).

Такой подход удобен для описания проявлений ринита и его влияния на качество жизни, а также для определения возможного подхода к лечению.

По степени выраженности проявлений и влиянию на качество жизни АР подразделяют на:

АР легкого течения (незначительные симптомы; нормальный сон; нормальная повседневная активность, занятия спортом, отдых; не мешает учебе в школе или профессиональной деятельности);

АР среднетяжелого и тяжелого течения (при наличии мучительных симптомов, приводящих к появлению хотя бы одного из таких признаков, как нарушение сна, нарушение повседневной активности, невозможность занятий спортом, нормального отдыха; нарушения профессиональной деятельности или учебы в школе);

Кроме того, выделяют **обострение** и **ремиссию** аллергического ринита.

Этиопатогенез

Аллергены (АлГ) – это вещества, преимущественно белковой природы, с молекулярной массой около 20 kD (от 5 до 100 kD) или низкомолекулярные соединения, гаптены, которые при первом поступлении в организм, предрасположенный к развитию аллергии, вызывают сенсибилизацию, т.е. образование специфических IgE-антител, а при последующих – развитие аллергических реакций.

Для систематизации многочисленных аллергенов предложено несколько подходов:

- ❖ по пути поступления в организм (ингаляционные, энтеральные, контактные, парэнтеральные, трансплацентарные);
- ❖ по распределению в окружающей среде (аэро-аллергены, аллергены помещений, аллергены внешние, промышленные и профессиональные аллергены и сенсибитизаторы);
- ❖ по категориям (инфекционные, тканевые, неинфекционные, лекарственные, химические);
- ❖ по происхождению (лекарственные, пищевые, аллергены насекомых или инсектные);
- ❖ по диагностическим группам (бытовые, эпидермальные, споры плесневых грибов, пыльцевые, инсектные, лекарственные и пищевые).

Для обозначения аллергенов разработана специальная международная номенклатура.

В нашей стране наиболее распространенной является классификация, выделяющая следующие диагностические группы:

- ❖ неинфекционные – бытовые (аэроаллергены жилищ), эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные аллергены;
- ❖ инфекционные – грибковые, бактериальные аллергены.

В зарубежной литературе выделяют внутренние (indoor) АлГ – домашней пыли, клещей домашней пыли, тараканов, домашних животных, грибов и внешние (outdoor) АлГ – пыльцы и грибов.

Аллергическая реакция развивается в сенсибилизированном организме при повторном контакте с аллергеном, сопровождается развитием аллергического воспаления, повреждением тканей и появлением клинических симптомов аллергических болезней.

В патогенезе аллергических болезней реакции немедленного типа (IgE-зависимого, анафилактического, атопического) являются основными (но не всегда единственными). При первом контакте с аллергеном образуются специфические белки – IgE антитела, которые фиксируются на поверхности тучных клеток в различных органах. Это состояние называется сенсибилизацией – повышение чувствительности к конкретному АлГ.

При повторном контакте сенсибилизированного организма с причинным АлГ происходит развитие IgE-зависимого воспаления в слизистой оболочке носовой полости, обуславливая развитие симптомов. В большинстве случаев у одного пациента имеет ме-

сто сенсibilизация одновременно к нескольким аллергенам, относящимся к разным группам. В течение первых минут после воздействия АлГ (ранняя фаза аллергической реакции) происходит активация тучных клеток и базофилов, дегрануляция и выделение медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, простагландина D2, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). В результате действия медиаторов происходит повышение сосудистой проницаемости, гиперсекреция слизи, сокращение гладкой мускулатуры, возникновение острых симптомов аллергических болезней: зуд глаз, кожи, носа, гиперемия, отек, чихание, водянистые выделения из носа.

Через 4–6 часов (поздняя фаза аллергической реакции) после воздействия АлГ происходит изменение кровотока, экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах, инфильтрация тканей клетками аллергического воспаления – базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками.

В результате происходит формирование хронического аллергического воспаления, одним из клинических проявлений которого является неспецифическая тканевая гиперреактивность. Характерными симптомами являются назальная гиперреактивность и обструкция, гипо- и аносмия.

Клиническая картина

Основные – классические симптомы аллергического ринита:

- ❖ ринорея (отделяемое из носовых ходов прозрачное, слизистого характера);
- ❖ чихание – нередко приступообразное;
- ❖ зуд, реже – чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом неба и глотки);
- ❖ назальная обструкция, характерное дыхание ртом, сопение, храп, апноэ, изменение и гнусавость голоса.

К характерным симптомам относятся также «аллергические круги под глазами» – потемнение нижнего века и периорбитальной области, особенно при тяжелом хроническом течении процесса.

Дополнительные симптомы развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых (евстахиевых) труб. Проявления могут включать кашель, снижение и отсутствие обоняния; раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного отсмаркивания; боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита); боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического туботита).

Среди общих неспецифических симптомов, наблюдаемых при аллергическом рините, отмечают:

- ❖ слабость, недомогание, раздражительность;
- ❖ головную боль, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания;

- ❖ нарушение сна, подавленное настроение;
- ❖ редко – повышение температуры.

Таблица 3. Проявления аллергического ринита у детей

Возраст Симптомы	Дошколь- ный	Школьный	Подрост- ковый
Основные симптомы	Ринорея – прозрачное отделяемое Зуд – потирание носа, «жест аллергика», «носовая складка аллергика», иногда сопровождается зудом неба и глотки Чихание Заложенность носа – дыхание через рот, храп, апноэ, «аллергические круги под глазами»		
Возмож- ные допол- нительные симптомы	Боль в ушах при изменении давления (например, при полёте) вследствие дисфункции евстахиевых труб Снижение слуха при хроническом среднем отите		
	Кашель Нарушения сна – усталость, низкая успеваемость в школе, раздражительность Продолжительные и частые инфекции дыхательных путей. Плохой контроль над астмой		
		Головная боль, боль в лице, запах изо рта, кашель, гипо- и аносмия при риносинусите	

Сопутствующая патология, симптомы

Нос анатомически и функционально связан с глазами, придаточными пазухами носа, носоглоткой, средним ухом, гортанью и нижними дыхательными путями, таким образом, симптомы могут включать конъюнктивит, хронический кашель, ротовое дыхание, гнусавость голоса и храп с обструктивным апноэ во сне или без него.

Аллергический конъюнктивит считается самой распространенной сопутствующей патологией, ассоциированной с АР. Для него характерны сильный зуд в глазах, гиперемия конъюнктивы, слезотечение и иногда периорбитальный отёк.

Хроническое аллергическое воспаление верхних дыхательных путей может вызвать **гипертрофию лимфоидной ткани**. Существенное увеличение размера аденоидов в сезон пыления отмечается у детей с поллинозом. При полисомнографии наблюдается выраженная корреляция **синдрома апноэ во сне** с анамнезом заложенности носа и АР. С ринитом также связаны **хронический экссудат в среднем ухе и дисфункция евстахиевой трубы**, потенциально вызывающие снижение слуха. В патогенезе продолжающегося аллергического воспаления в аденоидной лимфатиче-

ской ткани у детей с атопией может играть роль местная секреция неспецифических и специфических IgE к аллергенам окружающей среды и антигенам стафилококкового энтеротоксина.

АР часто сочетается с **астмой**, являясь одним из определяющих факторов риска ее возникновения. АР является одной из причин развития обострения и снижения/отсутствия контроля над бронхиальной астмой: его симптомы часто предшествуют проявлениям астмы. АР значительно повышает риск обращения за неотложной помощью при астме.

В то же время, наличие кашля при аллергическом рините иногда подталкивает врача к ложному диагнозу бронхиальной астмы.

Являясь одним из «шагов» атопического марша, аллергический ринит нередко сопровождается **атопический дерматит**, иногда предшествуя, а периодически – опережая, данную форму проявления аллергии.

Аллергический ринит, обусловленный пыльцевой сенсibilизацией, может ассоциироваться с **пищевой аллергией (оральным аллергическим синдромом)**. В этом случае такие симптомы, как зуд, жжение и отёк ротовой полости, возникают из-за перекрестной реактивности: сенсibilизация к пыльце амброзии может обусловить появление симптомов после употребления дыни; к пыльце березы – после употребления яблок и т.д.

Диагностика

Диагноз АР устанавливают на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и при выявлении причинно-значимых аллергенов (при кожном тестировании или определении титра специфических антител класса IgE *in vitro* в случае невозможности проведения кожных проб)^Р.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза уточняют наличие аллергических болезней у родственников; характер, частоту, продолжительность, тяжесть симптомов, наличие/отсутствие сезонности проявлений, ответ на терапию, наличие у пациента других аллергических болезней, провоцирующие факторы.

Необходимо проведение риноскопии (осмотр носовых ходов, слизистой оболочки полости носа, секрета, носовых раковин и перегородки). У больных АР слизистая оболочка обычно бледная, цианотично-серая, отечная. Характер секрета слизистый и водянистый. При хроническом или тяжелом остром АР обнаруживают поперечную складку на спинке носа, образующуюся у детей в результате «аллергического салюта» (потирание кончика носа). Хроническая назальная обструкция приводит к формированию характерного «аллергического лица» (темные круги под глазами, нарушение развития лицевого черепа, включающее неправильный прикус, дугообразное небо, уплощение моляров).

Выявление сенсibilизирующих аллергенов

Кожное тестирование позволяет выявить причин-

но-значимые аллергены.

При невозможности проведения данного исследования и/или наличии противопоказаний (детский возраст до 2 лет, обострение сопутствующей аллергической патологии, прием лекарственных препаратов, влияющих на результат тестирования и др.) проводится определение специфических антител класса IgE (sIgE). Данный метод более дорогостоящий, при этом отменять антигистаминные препараты перед проведением исследования не нужно.

Аллергическая сенсibilизация диагностируется при положительном результате кожного тестирования или выявлении специфических к определенному аллергену антител класса IgE, при этом крайне важна количественная характеристика исследуемого параметра (размер папулы, концентрация sIgE в сыворотке крови).

Дополнительные методы исследования

Для исключения других диагнозов при проведении дифференциально-диагностического поиска и/или при неэффективности терапии рекомендуется проведение дополнительных исследований^Р:

- ❖ КТ околоносовых пазух для исключения хронического риносинусита и полипоза^Р.
- ❖ Эндоскопия носоглотки для визуализации полипов^Р и исключения других причин затруднения носового дыхания (наличие инородного тела, искривление носовой перегородки и др.).
- ❖ Определение назального мукоцилиарного клиренса и назальной концентрации NO для исключения первичной цилиарной дискинезии^С.
- ❖ Для исключения бронхиальной астмы требуется определение показателей функции внешнего дыхания и тест с бронхолитиком на обратимость бронхиальной обструкции. В сомнительных случаях проводится проба с физической нагрузкой.
- ❖ При подозрении на обструктивное апноэ сна проводится полисомнография.
- ❖ При симптомах снижения слуха после передней риноскопии, отоскопии, под наблюдением ЛОР-врача проводятся дополнительные исследования: тимпанометрия, акустическая импедансометрия, при необходимости – консультация врача-сурдолога.

Дополнительные методы, **не рекомендуемые** для рутинного применения:

- ❖ Цитологическое исследование мазков из полости носа – метод, предназначенный для выявления эозинофилов (проводят при обострении заболевания). Практическое применение метода ограничено, так как появление эозинофилов в назальном секрете возможно при других заболеваниях (БА, полипы носа в сочетании с БА или без нее, неаллергический ринит с эозинофильным синдромом).
- ❖ Определение содержания эозинофилов и концентрации общего IgE в крови имеет низкую диагностическую значимость.

❖ Провокационные пробы с аллергенами в детской клинической практике имеют крайне ограниченное применение^С, выполняются только специалистами (аллергологами-иммунологами) в специализированных медицинских учреждениях аллергологического профиля.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика аллергического ринита проводится на основании симптоматики с учетом возрастных особенностей^Д (табл. 4). На них нужно обратить особое внимание, если лечение не оказывает эффекта на симптомы.

Заложенность носа

Затруднение носового дыхания (заложенность носа, назальная обструкция) может являться ре-

зультатом патологии со стороны слизистой оболочки и/или анатомических аномалий (часто – искривление перегородки носа, реже – стеноз преддверия носа при расщелине верхней губы, атрезия хоан или стеноз грушевидного отверстия). АР часто становится причиной заложенности носа, сопровождающейся дыханием через широко открытый рот, храпом и отделяемым из носа у детей дошкольного возраста. Однако, аденоидные вегетации также представляют собой довольно распространенную патологию, характеризующуюся аналогичными симптомами. Носовые полипы, затрудняющие носовое дыхание, являются основанием для исключения муковисцидоза и/или первичной цилиарной дискинезии, либо, в случае одностороннего полипа, – энцефалоцеле^Д. В редких случаях назальная обструкция может быть обусловлена злокачественным новообразованием.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ринита у детей^Д

Диагноз	Дошкольный	Школьный	Подростковый
Инфекционный ринит	Заложенность носа, ринорея, чихание*		
Риносинусит		Отделяемое окрашено, головная боль, лицевая боль, снижение обоняния, запах изо рта, кашель	
Искривление носовой перегородки		Заложенность носа в отсутствие других симптомов аллергического ринита	
Атрезия хоан или стеноз	Заложенность носа без других признаков аллергического ринита		
Иммунодефицитные состояния	Слизисто-гнойное отделяемое (персистирующий процесс)		
Энцефалоцеле	Односторонний носовой полип		
Аденоидные вегетации	Дыхание через рот, отделяемое слизисто-гнойного характера, храп при отсутствии других признаков аллергического ринита		
Инородное тело	Односторонний процесс, сопровождаемый окрашенным отделяемым, зловонным запахом		
Муковисцидоз	Двусторонние носовые полипы, плохое обоняние; хронические бронхиты, нарушения стула, задержка в развитии		
Первичная цилиарная дискинезия	Персистирующее слизисто-гнойное отделяемое, не прекращающееся в промежутках между «простудами», двусторонний застой слизи и отделяемого на дне носовой перегородки, симптомы с рождения		
Коагулопатия	Рецидивирующие носовые кровотечения при минимальных травмах		
Системные аутоиммунные болезни (гранулематоз Вегенера)			Ринорея, гнойно-геморрагическое отделяемое, язвенно-некротическое поражение слизистой носа и рта, возможна перфорация носовой перегородки, евстахеит. Полиартралгии, миалгии
Вытекание СМЖ	Бесцветное отделяемое из носа, часто травма в анамнезе		

*Этиология чаще вирусная, либо бактериальная, очень редко – грибковая. На фоне острой респираторной вирусной инфекции назальные симптомы преобладают на 2–3-й день и угасают к 5-му. У детей младшего возраста в среднем возможно до 8 эпизодов инфекции верхних дыхательных путей в год, около 4-х – в школьном возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Цвет отделяемого из носовых ходов

Цвет отделяемого из носа – важный диагностический критерий, позволяющий судить о характере патологии^Р. Прозрачное отделяемое наблюдается на начальных этапах ринита вирусной этиологии, при АР и в редких случаях вытекания спинномозговой жидкости (СМЖ). Вязкая и часто окрашенная слизь обнаруживается в носовой полости при аденоидных вегетациях, рецидивирующих аденоидитах и/или риносинуситах, а также на поздних стадиях вирусного риносинусита. Синусит у детей всегда связан с воспалением носовой полости; таким образом, предпочтительным является термин «риносинусит». Длительный, хронический тяжелый риносинусит также может быть связан с первичной цилиарной дискинезией, муковисцидозом и нарушением функции гуморального и/или клеточного компонента иммунной системы^Р. Детей с односторонним окрашенным отделяемым следует обследовать на наличие инородного тела^Р.

Нарушение обоняния

Нарушение обоняния – типичный симптом риносинусита; у детей с тяжелым риносинуситом и носовыми полипами может отмечаться гипосмия или аносмия, часто без заметных субъективных симптомов. Редко встречающийся синдром Калльманна характеризуется аносмией, обусловленной гипоплазией обонятельной луковицы.

Носовые кровотечения

Легкие проявления возможны при АР или при застое крови в сосудах, расположенных в зоне Киссельбаха. При чрезмерно обильных носовых кровотечениях показано проведение эндоскопического обследования, необходимо исключить ангиофибром у носоглотки и коагулопатии^Р.

Кашель

Кашель является важным проявлением ринита, обусловлен стеканием слизи по задней стенке глотки и раздражением кашлевых рецепторов в носовой полости, гортани и глотке. Если другие проявления АР не отмечены, а эффект проводимой терапии отсутствует – необходимо провести дифференциальную диагностику с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, коклюшем, инородным телом и аспирационным бронхоэктазом, туберкулезом. В отсутствии иных симптомов бронхиальной обструкции наиболее вероятно наличие у ребенка бронхиальной астмы.

Кроме того, дифференциальный диагноз проводят со следующими формами неаллергических ринитов (табл. 5):

Вазомоторный (идиопатический) ринит встречается у детей старшего возраста. Характерна заложенность носа, усиливающаяся при перепадах температуры, влажности воздуха и резких запахах, персистирующая ринорея, чихание, головные боли,

аносмия, синуситы. Сенсibilизация при обследовании не выявляется, наследственность по аллергическим болезням не отягощена. При риноскопии выявляют гиперемия и/или мраморность слизистой оболочки, вязкий секрет.

Лекарственно-индуцированный ринит (в т.ч. медикаментозный ринит, вызванный длительным использованием деконгестантов. Отмечают постоянную назальную обструкцию, при риноскопии слизистая оболочка ярко-красного цвета. Характерен положительный ответ на терапию интраназальными глюкокортикостероидами, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание).

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (англ. NARES) характеризуется выраженной назальной эозинофилией (до 80–90%), отсутствием сенсibilизации и аллергологического анамнеза; иногда становится первым проявлением непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди симптомов отмечают чихание и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами, хороший эффект при применении интраназальных глюкокортикостероидов.

Таблица 5. Этиологические факторы, обуславливающие симптомы ринита у детей

АР	Воздействие сенсibilизирующего аллергена
Инфекционный ринит	Инфекционная этиология: вирусная, бактериальная, крайне редко – простейшие/грибы
Неаллергический, неинфекционный ринит	Воздействие ирритантов (напр. табачный дым) Гормональные причины (гипотиреоз, беременность) Лекарственно индуцированный (прием β-блокаторов, нестероидных противовоспалительных средств, контрацептивов) Вазомоторный (идиопатический) ринит

Лечение

Основная цель терапии – облегчение симптомов болезни. Комплекс терапевтических мероприятий включает:

- ❖ ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- ❖ лекарственную терапию;
- ❖ специфическую иммунотерапию;
- ❖ обучение.

Ограничение контакта с аллергенами

Полностью избежать контакта с аллергенами, встречающимися на открытом воздухе, в частности, с пылью, невозможно. Но даже частичное исключение контакта с причинным аллергеном облегчает симптомы АР, снижая активность болезни и потребность в фармакотерапии. Однако, все элиминационные мероприятия должны иметь персонифицированный характер, их проведение рентабельно и эффективно только в случае тщательного предварительного аллергологического обследования (включая анамнез для оценки клинической значимости, кожное тестирование и/или определение титра sIgE).

Аллергены внутри помещений (пылевые клещи, домашние питомцы, тараканы и плесневые грибы) считаются основными триггерами и являются целью специфических вмешательств. Полная элиминация аллергенов обычно невозможна, а некоторые мероприятия влекут за собой значительные расходы и неудобства, зачастую обладают лишь ограниченной эффективностью. С внешними аллергенами справиться еще сложнее, единственным рекомендуемым подходом может быть нахождение внутри помещений в течение определенных периодов времени (при пыльцевой сенсибилизации).

Пыльцевые аллергены. Сезонность симптомов в весеннее время обусловлена пылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб), в первой половине лета – злаковых растений (ежа, тимофеевка, рожь), в конце лета и осенью – сорных трав (полынь, подорожник, амброзия). В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с тела и предупреждения загрязнения белья.

Споры плесневых грибов. Для элиминации аллергенов необходимо тщательно очищать увлажнители воздуха, вытяжки для удаления пара, применять фунгициды, поддерживать относительную влажность в помещении менее 50%.

Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). Использование специальных противоклещевых постельных принадлежностей, чехлов на матрасах, не пропускающих аллергены, способствует уменьшению концентрации клещей домашней пыли, но не приводит к значительному снижению симптомов аллергического ринита.

Эпидермальные аллергены (аллергены животных – кошки, собаки, лошади и т.д.). Наиболее эффективно полностью исключить контакт с животным.

Пищевые аллергены (обуславливают АР вследствие перекрестного реагирования при пыльцевой сенсибилизации).

Несмотря на то что споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе обычно

снижается в зимние месяцы и увеличивается в весенне-осенний период.

Следует помнить, что клинического улучшения следует ожидать через длительное время (недели) после элиминации аллергенов

Фармакотерапия

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты 1-го поколения (хлоропирамин – код АТХ R06AC03, мебгидролин – код АТХ R06AX, клемастин – код АТХ R06AA04) обладают неблагоприятным терапевтическим профилем, применять их для лечения АР не следует из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов^В. Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память и способность к обучению.

Антигистаминные препараты второго поколения являются базовой терапией АР вне зависимости от степени тяжести.

Антигистаминные лекарственные средства (ЛС) второго поколения как для перорального, так и для интраназального введения эффективны при АР^А. Пероральные препараты отличаются лучшей переносимостью, в то время как интраназальные характеризуются более быстрым наступлением эффекта.

Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы АР, как зуд, чихание, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции. Возможность развития тахифилаксии при приеме антигистаминных препаратов второго поколения отсутствует.

Цетиризин (код АТХ: R06AE07) детям в возрасте от 6 до 12 мес. по 2,5 мг 1 раз в день, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 1 раз в день в виде капель, детям старше 6 лет – по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в день.

Левоцетиризин (код АТХ: R06AE09) детям старше 6 лет – в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет – 2,5 мг/сут. в форме капель.

Дезлоратадин (код АТХ: R06AX27) применяют у детей с 1 года до 5 лет по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет – 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.

Лоратадин (код АТХ: R06AX13) применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг – по 10 мг 1 раз в сутки.

Фексофенадин (код АТХ: R06AX26) применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет – 120–180 мг 1 раз в сутки.

Рупатадина фумарат (код АТХ: R06AX28) применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз/сут.

Интраназальные антигистаминные препараты эффективны при лечении как интермиттирующего, так и персистирующего АР.

Азеластин (код АТХ: R01AC0) применяют у детей

старше 6 лет в форме назального спрея по 1 ингаляции 2 раза в день.

Левакабастин (код АТХ: R01AC02) назначается детям старше 6 лет – по 2 ингаляции в каждый носовой ход во время вдоха 2 раза в сутки (максимально – 4 раза в сутки).

У некоторых детей системные антигистаминные препараты второго поколения также могут оказывать легкий седативный эффект.

Интраназальные кортикостероиды

Интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) активно воздействуют на воспалительный компонент АР, эффективно уменьшая выраженность таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея и заложенность носа, а также глазную симптоматику. Рекомендуются детям и подросткам в возрасте от 2 лет^А. Показано, что мометазон, флутиказон и циклесонид начинают оказывать эффект в течение первых суток после начала лечения. Применение интраназальных ГКС улучшает проявления сопутствующей астмы^А, а мометазон и флутиказона фуруат эффективны и при сопутствующем аллергическом конъюнктивите^В. Назальные кортикостероиды хорошо переносятся. Современные препараты для применения один раз в день (в частности, мометазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат) являются предпочтительными, так как, обладая более низкой системной биодоступностью (0,5%), в отличие от бекламетазона (33%), не снижают скорость роста (по данным лечения на протяжении одного года^А).

В качестве возможного нежелательного эффекта (НЭ) интраназальных ГКС при неправильном применении отмечают перфорацию носовой перегородки и носовые кровотечения, однако отсутствие систематических данных не позволяет оценить риск развития НЭ.

Для повышения эффективности интраназальных ГКС рекомендуют очищение носовой полости от слизи перед введением препаратов, а также использование увлажняющих средств.

Мометазона фуруат (код АТХ: R01AD09) для лечения сезонного и круглогодичного АР применяют у детей с 2-летнего возраста, назначают детям 2–11 лет по 1 ингаляции (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сут., с 12 лет и взрослым – по 2 ингаляции в каждую ноздрю 1 раз в сут.

Флутиказона фуруат (код АТХ: R01AD12) назначают детям с 2-летнего возраста по 1 распылению (27,5 мкг флутиказона фуруата в одном распылении) в каждую ноздрю 1 раз в сут. (55 мкг/сут.). При отсутствии желаемого эффекта при дозе 1 распыление в каждую ноздрю 1 раз в сут. возможно повышение дозы до 2 распылений в каждую ноздрю 1 раз в сут. (максимальная суточная доза – 110 мкг). При достижении адекватного контроля симптомов рекомендуется снизить дозу до 1 распыления в каждую ноздрю 1 раз в сут.

Флутиказона пропионат (код АТХ: R01AD08) разрешен к применению у детей с 4 лет, назначают детям 4–11 лет по 1 впрыскиванию (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в день, подросткам с 12 лет – по 2 впрыскивания

(100 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сут.

Беклометазон (код АТХ: R01AD01) разрешен к применению с 6 лет, назначают по 1 распылению (50 мкг) в каждую ноздрю 2–4 раза в день (максимальная доза 200 мкг/сут. для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут. для детей старше 12 лет).

Будесонид (код АТХ: R01AD05) разрешен к применению у детей с 6 лет, назначают по 1 дозе (50 мкг) в каждую половину носа 1 раз в сутки, (максимальная доза 200 мкг/сут. для детей 6–12 лет и 400 мкг/сут. для детей старше 12 лет).

Системные кортикостероиды

Учитывая высокий риск развития системных побочных эффектов, применение данной группы препаратов для лечения АР у детей весьма ограничено. Детям школьного возраста при тяжелом течении АР может быть назначен лишь короткий курс **преднизолона** (код АТХ: H02AB06) перорально по 10–15 мг в сутки; длительность приема 3–7 дней^Д.

Антагонисты

лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)

Среди модификаторов лейкотриена **монтелукаст** (код АТХ: R03DC03) используется у детей во всем мире. Монотерапия монтелукастом эффективна как при интермиттирующем течении, так и при персистенции АР^А.

У детей с сопутствующей бронхиальной астмой включение в схему терапии монтелукаста позволяет, не увеличивая нагрузку ГКС, эффективно контролировать симптомы АР. Монтелукаст практически не вызывает нежелательных явлений.

У детей в возрасте 2–6 лет используется таблетированная форма в дозировке 4 мг 1 раз сут., от 6 до 14 лет желательные таблетки 5 мг 1 раз в сут., с 15 лет – 10 мг в сут.

Назальные холинолитики

На территории РФ по данному показанию не зарегистрированы; у детей не применяются.

Назальные деконгестанты

Деконгестанты местного применения (**нафазолин** (код АТХ: R01AA08), **оксиметазолин** (код АТХ: R01AA05), **ксилометазолин** (код АТХ: R01AA07)) используют при выраженной назальной обструкции лишь в течение нескольких дней подряд (3–5). Более продолжительное использование приводит к рецидивирующему отеку слизистой оболочки носа^С.

Назальный натрий кромогликат

Кромоны в лечении АР менее эффективны, чем интраназальные ГКС, антигистаминные лекарственные средства и монтелукаст. **Кромоглициевая кислота** (код АТХ: R01AC01) зарегистрирована к применению у детей старше 5 лет с АР легкого течения в форме назального спрея по 1–2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Однако применение несколько раз в день и достаточно низкая эффективность, по сравнению с другими группами препаратов, затрудняет комплаентность.

Другие препараты

Увлажняющие средства

Способствуют увлажнению и очищению слизистой

оболочки носа, имеют доказанную эффективность^А. Промывание полости носа **физиологическим раствором** или **стерильным раствором морской воды** (код АТХ: R01AX10) – недорогой метод лечения ринита с невысокой, но доказанной эффективностью.

Анти-IgE терапия

Установлено, что у пациентов с тяжелой и среднетяжелой астмой персистирующего неконтролируемого течения и АР **омализумаб** (код АТХ: R03DX05) эффективен для лечения как астмы, так и сопутствующего аллергического ринита. Однако только для лечения АР данный препарат не применяется.

Альтернативные методы терапии

Убедительные данные в пользу эффективности альтернативных методов лечения АР отсутствуют.

Принципы медикаментозной терапии

Суммируя указанную выше информацию по фармакотерапевтическим группам препаратов, применяющихся для лечения АР у детей, важно отметить некоторые принципы терапии.

- ❖ На сегодняшний день имеется достаточно данных, позволяющих утверждать, что назальные кортикостероиды более эффективны для лечения АР, чем антигистаминные препараты и монтелукаст^В.
- ❖ Симптомы заложенности носа лучше купируются назальными кортикостероидами^В.
- ❖ Антигистаминные лекарственные средства и монтелукаст одинаково хорошо зарекомендовали себя в качестве дополнительного средства при терапии назальными кортикостероидами^В. Однако для определения, являются ли антигистаминные препараты более эффективными, чем монтелукаст, имеющих сравнительных данных недостаточно.
- ❖ С уверенностью можно сказать, что местные ГКС, антигистаминные препараты и монтелукаст более эффективны для лечения АР, чем кромоны для назального применения^В.
- ❖ Назальные ГКС подходят для использования в качестве терапии первого выбора при умеренно тяжелом или тяжелом АР, особенно если основные жалобы вызывает заложенность носа, в то время как антигистаминным препаратам второго по-

ления/монтелукасту может отдаваться предпочтение при АР легкого течения.

- ❖ Антигистаминные ЛС для употребления внутрь могут лучше переноситься, в то время как препараты данной фармакологической группы для интраназального введения характеризуются более быстрым началом действия.
- ❖ Если контроль не достигается в течение 1–2 недель, диагноз следует пересмотреть.
- ❖ Для сезонной формы заболевания регулярное лечение следует начинать за 2 недели до ожидаемого начала симптомов.
- ❖ При возрасте младше 2 лет и отсутствии эффекта антигистаминных препаратов в течение недели перед усилением терапии необходимо пересмотреть диагноз.
- ❖ При отсутствии контроля над симптомами, тяжелом течении АР назначается короткий курс деконгестантов, в случае необходимости – рассматривается возможность экстренного применения короткого курса преднизолона в низких дозах (перорально).

Иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллергенный препарат вводится по схеме постепенного увеличения дозы. Его цель – уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена. АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет продолжительную эффективность и может предотвращать прогрессирование аллергических болезней: уменьшает вероятность формирования бронхиальной астмы у больных АР и конъюнктивитом и расширения спектра сенсibilизации. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи.

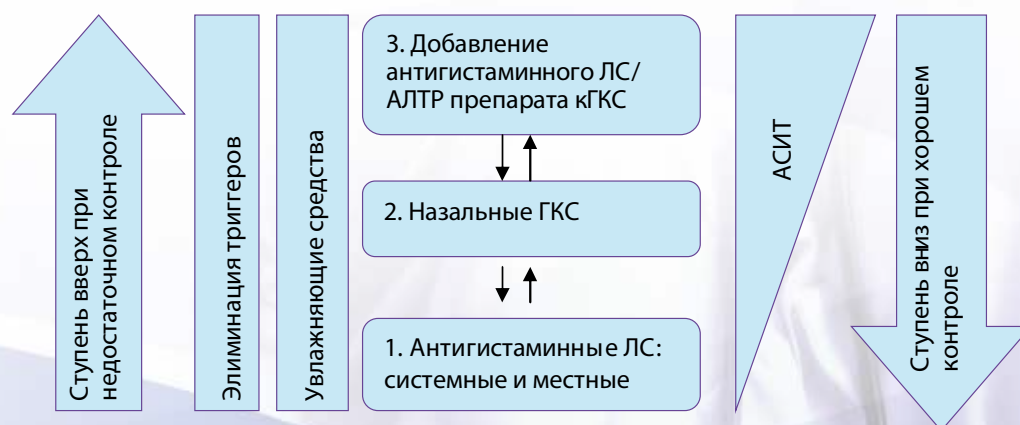


Рисунок. 1. Принципы терапии аллергического ринита у детей. (1), (2) и (3) – ступени терапии в рамках терапевтического подхода, основанного на тяжести симптомов ринита

АСИТ должна проводиться специалистом аллергологом-иммунологом. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров/дневных стационаров. Длительность терапии, как правило, 3–5 лет. Подбор препарата и пути введения осуществляется специалистом индивидуально. Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей, безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожным методом. Премедикация антигистаминными препаратами и АЛТР может снизить распространенность и выраженность нежелательных эффектов^В АСИТ.

Противопоказаниями к проведению аллерген-специфической иммунотерапии являются тяжелые сопутствующие состояния: иммунопатологические процессы и иммунодефициты, острые и хронические рецидивирующие заболевания внутренних органов, тяжелая персистирующая бронхиальная астма, плохо контролируемая фармакологическими препаратами, противопоказания к назначению адреналина и его аналогов, плохая переносимость метода.

Фармакоэкономические модели, основанные на данных клинических исследований и мета-анализов, указывают на то, что АСИТ является экономически эффективной.

Обучение

Обучение пациентов и членов их семей – постоянный процесс. Целью такого взаимодействия пациента и его родителей/опекуна с медицинским специалистом является достижение комплаентности и приверженности назначенному плану терапии.

В процессе обучения медицинский специалист должен изложить необходимую пациенту и членам его семьи информацию о природе заболевания, элиминационных мероприятиях, препаратах для купирования симптомов и специфической иммунотерапии, составить персонализированный письменный план.

Важно убедить пациента и его родителей/опекуна в безопасности лекарственных средств, регулярно контролировать технику применения назальных препаратов; информировать о характере ринита, его сопутствующих заболеваниях и осложнениях, а также преимуществах эффективной терапии.

Первичное обучение необходимо дополнять другими образовательными мероприятиями (занятия в аллергошколе). Одной из перспективных альтернатив является использование обучающих компьютерных программ и Интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков^В.

Тактика ведения детей с АР

Детей с аллергическим ринитом наблюдает в амбулаторных условиях врач аллерголог-иммунолог (кратность – 1 раз в 3–6 мес. вне обострения). Комплексное обследование с динамическим контролем состояния, определением изменений спектра и степени сенсиби-

лизации, консультации других специалистов проводятся детям 1 раз в 6–12 мес., в зависимости от степени тяжести и характера течения процесса по показаниям амбулаторно/в дневном стационаре.

При развитии необратимых форм гипертрофии носовых раковин, истинной гиперплазии глоточной миндалины, существенном нарушении носового дыхания и/или нарушении слуха, а также при аномалиях внутриносовой анатомии и патологии придаточных пазух носа по показаниям проводится хирургическое лечение в круглосуточном стационаре.

Профилактика

Первичную профилактику проводят в первую очередь у детей из группы риска с отягощенной наследственностью по atopическим заболеваниям. Первичная профилактика включает в себя следующие мероприятия:

- ❖ соблюдение беременной женщиной рациональной диеты, при наличии у нее аллергических реакций из диеты исключают высокоаллергенные продукты;
- ❖ устранение профессиональных вредностей с первого месяца беременности;
- ❖ прием лекарственных препаратов только по строгим показаниям;
- ❖ прекращение активного и пассивного курения как фактора, способствующего ранней сенсибилизации ребенка;
- ❖ естественное вскармливание – важнейшее направление в профилактике реализации atopической предрасположенности, которое необходимо сохранить как минимум до 6-го месяца жизни (целесообразно исключение из рациона ребенка цельного коровьего молока, соблюдение правил введения продуктов прикорма);
- ❖ элиминационные процедуры.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение манифестации АР у сенсибилизированных детей и включает следующие мероприятия:

- ❖ контроль состояния окружающей среды (исключение воздействия потенциально сенсибилизирующих факторов – домашних животных, растений, фитотерапии и др.);
- ❖ гипоаллергенная диета с учетом спектра сенсибилизации;
- ❖ превентивную терапию антигистаминными препаратами;
- ❖ аллерген-специфическую иммунотерапию;
- ❖ профилактику респираторных инфекций как триггеров аллергии;
- ❖ образовательные программы.

Основная цель **третичной профилактики** – предупреждение тяжелого течения АР. Уменьшение частоты и продолжительности обострений достигается с помощью наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, а также элиминацией аллергенов.

Прогноз

При соблюдении рекомендаций – благоприятный.

Врожденный цитомегаловирусный гепатит в XXI веке – уже не редкость!



Скородумова Н.П., Коваленко Т.И., Шведкая Е.В., Хмара Е.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк
Центральная городская клиническая больница №1, г. Донецк

В статье отображены особенности ранней клинико-лабораторной диагностики врожденного цитомегаловирусного (CMV) гепатита. Проведен анализ причин поздней диагностики хронических гепатитов. Часть детей неоднократно обращались к врачу и лечились по поводу гастродуоденита, холецистита, дискинезии желчевыводящих путей, язвенного колита. Анализ амбулаторных карт позволил считать, что внепеченочные проявления хронического гепатита и цирроза печени участковые педиатры трактовали как аллергию (рецидивирующая крапивница), ювенильный ревматоидный артрит (артриты), вегетососудистую дистонию (изменения на ЭКГ); эндокринные нарушения (запаздывание менструации, стрии на коже живота) – как становление в пубертатном периоде; признаки гипо- или гиперфункции щитовидной железы – как краевую патологию. Изложена последовательность действий врача в постановке диагноза врожденной CMV-инфекции с преимущественным поражением печени.

В медицине главным лекарством является сам врач.

Антоний Кемпиньский

Актуальность

Начало истории изучения этого заболевания относится к 27 июня 1881 года, когда известный немецкий патолог Ribbert сделал сообщение на заседании Нижнерейнского общества врачей и естествоиспытателей в Бонне о компенсаторной гипертрофии эпителия почечных канальцев при интерстициальном нефрите у мертворожденного младенца. Он сообщил о гигантских клетках с включением в ядре, в эпителии извитых канальцев почек. Прошло более 130 лет, и сегодня внутриутробная цитомегаловирусная инфекция (CMV) относится к числу наиболее частых и хорошо изученных. Внутриутробная CMV-инфекция встречается у 0,25–2,4% серопозитивных матерей [8, 19, 21] и у детей распознается преимущественно в возрасте 1–6 мес., несмотря на преобладание внутриутробного инфицирования [2, 5, 24].

В настоящее время доказано, что у 40–63,3% больных с врожденной CMV-инфекцией встречается поражение печени [11, 13, 14, 23, 25]. Высокий уровень метаболических процессов в незрелой печени создает хорошие условия для репликации и размножения вируса и быстро приводит к срыву компенсаторных реакций [3, 6, 12, 20]. При врожденной CMV-инфекции могут поражаться внепеченочные, внутрипеченочные желчевыводящие протоки, а также гепатоциты с возможностью развития гепатита, холангита, внутридолькового холестаза, цирроза печени [2, 10, 14, 22] и возникновения пороков развития желчевыводящих путей [6, 7, 11, 22]. Рядом исследователей доказана этиологическая связь аномалий гепатобилиарной системы (атрезии внутри- и внепеченочных, кисты желчевыводящих протоков) с цитомегаловирусной инфекцией [2, 7, 22].

Несмотря на то что за годы, прошедшие после первых опубликованных наблюдений, посвященных цитомегалии, появилось много работ, посвященных морфологическому, вирусологическому и клиническому изучению CMV-инфекции, сегодня наши знания о значении ее в патологии детского возраста еще далеко не полные [16]. Заболевание еще мало известно широкому кругу врачей, хотя встречается достаточно часто и может стать причиной летального исхода, особенно у детей раннего возраста. Неоправданный врачебный консерватизм, обусловленный отсутствием собственного клинического опыта, недостаточной осведомленностью по клинико-лабораторной диагностике заболевания, может привести к последующей инвалидизации пациентов [1, 9].

Мы обратили внимание на изменение в структуре, тяжести течения,

исходах гепатитов за последние два десятилетия. Вирусный гепатит А преимущественно лечится дома. Заметно возросло число врожденных гепатитов с исходом в цирроз печени у детей 1-го года жизни. Дети старших классов обращаются впервые к врачу в терминальной фазе цирроза печени.

Мы сопоставили данные 20-летней давности с сегодняшними реалиями [15, 17, 18]. 20 лет назад хронический гепатит В регистрировался в 49,6% случаев (остальные хронические гепатиты (ХГ) оставались нерасшифрованными), дети из села составляли 25,2%, до 1 года – 14,3% и старше 10 лет – 38,1%. За последние 15 лет ХГВ составляет 40,2%, ХГС – 26%, ХГВ+С – 12,3%, CMV-инфекция с преимущественным поражением печени – 18% и лишь 3,5% – невыясненной этиологии. Настораживает тот факт, что дети до 1 года составляют около 20%.

В клинику стали поступать дети с впервые обнаруженным ХГ, циррозом печени, хроническими гепатитами, вызванными CMV-инфекцией.

Мы проанализировали причины поздней диагностики ХГ. Часть детей неоднократно обращались к врачу и лечились по поводу гастродуоденита, холецистита, дискинезии желчевыводящих путей, язвенного колита. Анализ амбулаторных карт позволил считать, что внепеченочные проявления хронического гепатита и цирроза печени участковые педиатры трактовали как аллергию (рецидивирующая крапивница), ювенильный ревматоидный артрит (артриты), вегетососудистую дистонию (изменения на ЭКГ); эндокринные нарушения (запаздывание менструации, стрии на коже живота) – как становление в пубертатном периоде; признаки гипотиреоза или гиперфункции щитовидной железы – как краевую патологию.

Детальный анализ наблюдений CMV-гепатита у 49 детей позволил сделать ряд выводов в пользу его ранней диагностики.

Цель

Взучить клинико-лабораторные критерии ранней диагностики врожденной CMV-инфекции с преимущественным поражением печени.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 49 детей с подтвержденной CMV-инфекцией. 23 больным был выставлен диагноз врожденной CMV-инфекции (19 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, 2 – 6–12 месяцев и 2 ребенка – 2,5 и 16 лет). При этом 13 детей умерли внезапно дома, и им был выставлен предварительный диагноз «синдром внезапной смерти». Преобладали мальчики.

Врожденную CMV-инфекцию диагностировали на основании анамнестических (наряду с симптомами заболевания учитывали течение настоящей, а также исход предыдущих беременностей), клинико-эпидемиологических данных, результатов биохимического обследования, ультразвукового сканирования печени. При постановке диагноза использовали современные методы серологической и вирусологической диагностики вирусных гепатитов А, В и С (для их исключения) при выявлении маркеров CMV сразу же после рождения или в течение первого года жизни у ребенка и обнаружении их у матери.

Все дети, кроме одного, проживали в крупных промышленных городах и имели косвенные морфологические признаки (умершие) иммунодефицита: гипоплазию надпочечников, гиперплазию селезенки, тимомегалию, генерализованную лимфаденопатию.

Следует отметить, что у всех детей помимо поражения печени отмечались изменения различной степени выраженности в легких, почках, ЦНС. Случаев изолированного поражения печени не было.

Результаты и их обсуждение

Согласно литературным данным [2–4, 6, 7], большинство новорожденных, инфицированных CMV внутриутробно, не имеют признаков врожденной болезни, и гестационный возраст может быть важен в определении конечных последствий пренатальной инфекции. Только половина новорожденных с клиническими признаками имеют генерализованную цитомегалови-

русную болезнь, другие 50% – незначительные или атипичные клинические проявления. 90–95% детей рождаются с субклинической, но хронической инфекцией [10, 14, 23, 25]. В наших наблюдениях у 13 умерших дома детей (считавшихся относительно здоровыми), которым был выставлен окончательный диагноз «синдром внезапной смерти», на аутопсии были обнаружены специфические изменения в печени: признаки межуточного гепатита с очагами миеоэритропоза, утолщение и круглоклеточная инфильтрация перипортальных трактов и по ходу желчных протоков, внутридольковая пролиферация ретикулярных клеток и очаги экстрамедуллярного кроветворения.

Врожденный хронический CMV-гепатит без пороков развития желчевыводящих путей был диагностирован у 8 детей и выявлен в возрасте 3–7 месяцев. У всех больных имел место врожденный первично-хронический процесс. Заболевание у детей выявлялось при появлении жалоб родителей по поводу затянувшейся желтухи, обнаруженной при обследовании увеличенной печени и/или селезенки, изменений при ультразвуковом обследовании. Клинико-лабораторные проявления врожденного хронического CMV-гепатита у этой категории детей существенно не отличались от таковых при хронических вирусных гепатитах другой этиологии. Показатели общего билирубина были повышены за счет как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина; отмечалось значительное повышение АСТ и АЛТ (более чем в 4–5 раз), снижение уровня альбумина и протромбинового индекса. Уровень общего белка оставался в пределах нормы. УЗИ печени у всех больных обнаруживало: повышенную эхогенность структуры печени, утолщение по ходу желчевыводящих протоков и стенок желчного пузыря, уплотнение гепатодуоденальной связки и обструкцию желчевыводящих путей вплоть до образования кальцификатов в их просвете (у одного ребенка). Однако в последующие недели и месяцы состояние детей прогрессивно

ухудшалось, свидетельствуя о более глубоких и серьезных поражениях не только в печени.

Считаем целесообразным представить выписку из истории болезни ребенка С., 10 мес., находившегося в клинике детских инфекционных болезней ЦГКБ №1 с диагнозом: врожденный хронический CMV-гепатит, фиброз печени. Вторичное снижение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания. Гипохромная анемия 1-й степени, рахит 2-й степени, подострое течение.

Ребенок был госпитализирован в Институт педиатрии и гинекологии НАМН Украины 17.10.2012 с жалобами на желтушность кожи, склер, увеличение размеров печени и селезенки. В анамнезе: кровоточивость из мест инъекций и появление гематом. Ребенок родился от 4-й нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Первая беременность – выкидыш, вторая – замершая. Третья беременность – ребенок родился (сейчас 6 лет) на 37-й неделе беременности с массой 3700 г, инвалид детства, в 3 мес. – кровоизлияние в мозг. Перед третьей беременностью мать обследована на TORCH-инфекции – выявлены маркеры CMV, HSV и токсоплазмоз. Мать получала этиопатогенетическое, комплексное лечение. После завершения лечения наступила четвертая беременность – девочка родилась с массой 4100 г, по шкале Апгар 9 баллов, выписана из роддома в удовлетворительном состоянии, в роддоме вакцинирована БЦЖ.

Родители считают ребенка больным с 20-го дня жизни, когда появились гематомы в области ключицы и правого локтевого сустава, отмечалось повышение температуры до 37,9 градуса. Обратились к участковому педиатру, рекомендовано обследование. Во время взятия анализа крови из пальца открылось кровотечение, кровоточивость из пупочной ранки. Ребенок находился в стационаре по месту жительства в связи с осложнением – субарахноидальным внутримозговым внутрижелудочковым кровоизлиянием, постгеморрагической гидроцефалией, после

чего появилась иктеричность кожи и слизистых, которая сохраняется и по настоящее время.

Неоднократно обследована по месту жительства, но диагноз не был установлен, в связи с чем родители обратились в ИПАГ.

За время пребывания в ИПАГ ребенок всесторонне обследован: исключены вирусные гепатиты А, В, и С, генетические и метаболические заболевания, консультирована сотрудниками кафедры гематологии и трансфузиологии НМАПО, генетиками, выполнены исследования мочи на аминокислоты (аминокислотный анализ сыворотки крови и мочи – патологии не выявлено, проведена тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов – патологии не выявлено).

Маркеры инфекции (ребенок)

CMV IgM – 0,1 Ед/мл (отрицательный), CMV IgG – 3,66 Ед/мл (положительный), HSV-1 IgG – 3,9 Ед/мл (положительный). ПЦР мочи: цитомегаловирус положительный с количеством копий 3250. Маркеры EBV, токсоплазма, герпеса 2-го типа отрицательные.

Маркеры инфекции (мать)

ПЦР на цитомегаловирус (молекула, качественное определение) – выявлен. CMV IgM – 1,7 Ед/мл (положительный), CMV IgG – 13,0 Ед/мл (положительный), HSV-1 IgG – 39,5 Ед/мл (положительный).

Клинический анализ крови при поступлении: эр. – $3,0 \times 10^{12}/л$, Hb – 86 г/л, лейкоц. – $6,5 \times 10^9/л$, э. – 5%, п. – 2%, с. – 28%, л. – 59%, м. – 6%, ЦП – 0,80, СОЭ – 10 мм/ч, гипохромия эритроцитов – ++.

Биохимические показатели крови при поступлении: тимоловая проба – 3,6 ед/л, щелочная фосфатаза – 464 ед/л, АЛТ – 337 ед/л, АСТ – 540 ед/л, мочевины – 3,66 ммоль/л, глюкоза – 6,44 ммоль/л, общий белок – 62,7 г/л, билирубин общий – 133,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 99,0 мкмоль/л, билирубин непрямоy – 34,5 мкмоль/л, альбумины – 51,4 г/л, α_1 – 7,9%, α_2 – 10,8%, β – 9,5%, γ – 20,4%, А/Г – 1,06, С-реактивный белок отрицательный.

Коагулограмма: ПТИ – 62%, время рекальцификации – 133 с., общий

фибриноген – 3,10 г/л, фибриноген В отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь не увеличен – 49×13 мм, продолговатой формы, стенки не уплотнены, конкременты на момент осмотра не определяются. Печень: в размерах увеличена на 15 мм, край печени острый, эхогенность паренхимы диффузно повышена. Портальная вена – 5,2 мм. Спектр кровотока в мелких венах двуфазный. Поджелудочная железа не увеличена, эхогенность паренхимы не изменена, структура однородная. Селезенка в размерах увеличена – 83×35 мм, структура без особенностей. Ствол селезеночной вены – 4,2 мм. Почки расположены в типичном месте, овальной формы, правая почка размером 67×28 мм, левая – 76×28 мм, эхогенность паренхимы диффузно повышена. Определяется увеличенный лимфатический узел в гепатодуоденальной связке до 13×7 мм.

Заключение: УЗ-признаки диффузного заболевания печени (повышенная эхогенность структуры печени, утолщение по ходу желчевыводящих протоков и стенок желчного пузыря, уплотнение гепатодуоденальной связки) и почек.

После проведенного комплексного лечения с некоторым улучшением ребенок был выписан под наблюдение педиатра, гематолога по месту жительства.

Представленный материал свидетельствует о том, что CMV-инфекция (чаще врожденная) подтверждается достаточно часто (при условии знания клинических особенностей ее течения), имеет четкие клиникo-морфологические особенности, что требует разработки новых подходов к ранней диагностике и своевременному этиотропному лечению этой категории больных детей.

Кроме того, у трех детей посмертно и двух при жизни (данные пункционной биопсии) были обнаружены признаки билиарного цирроза печени. При гистологическом исследовании, помимо признаков билиарного цирроза печени, обнаружены специфические изменения и гигантские клетки в ткани слюнной железы и почек (рис. 1, 2).

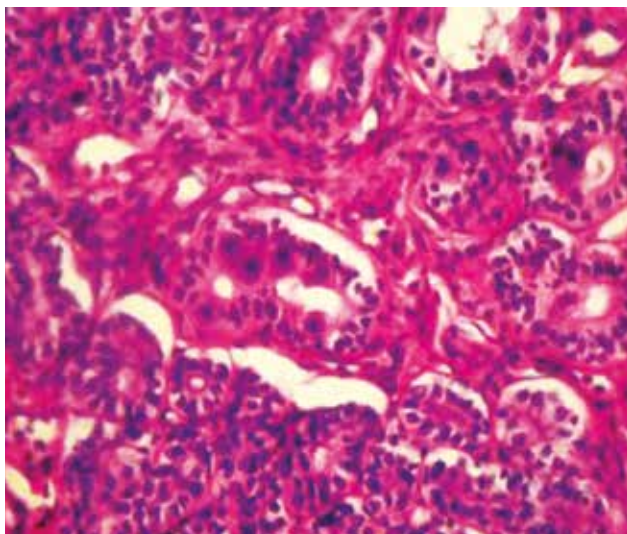


Рисунок 1. Ткань слюнной железы. В эпителии протока цитомегалические клетки, похожие на свиный глаз, с крупным округлым ядром и узким ободком светлой цитоплазмы. Окраска гематоксил-эозином. Ув. $\times 200$

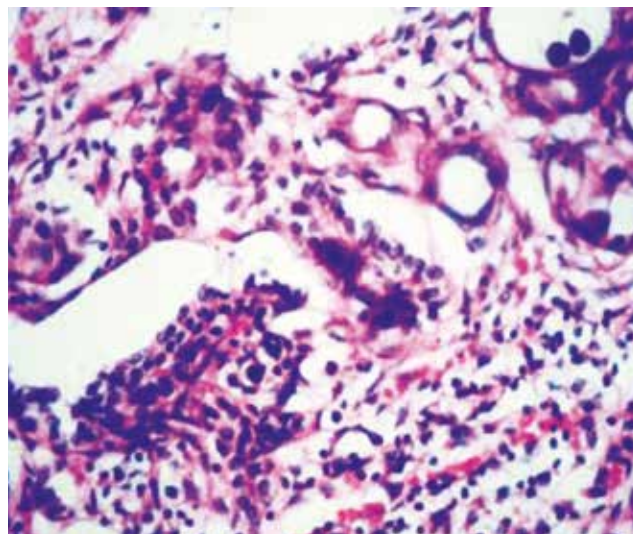


Рисунок 2. В ткани почки крупные цитомегалические клетки. Окраска гематоксил-эозином. Ув. $\times 150$

Девочке 16 лет диагноз врожденного CMV-гепатита и цирроза печени впервые был выставлен в 4 года, когда она попала в хирургическое отделение с массивным кровотечением из расширенных вен пищевода с последующим наложением дистального спленоренального анастомоза. Случай с 16-летней девочкой свидетельствует о том, что с такой патологией можно жить долго (при условии правильного лечения и диспансерного наблюдения), решая даже вопросы качества жизни.

Врожденный хронический CMV-гепатит, сочетающийся с пороками развития желчевыводящих путей, был диагностирован у трех детей (с атрезией). У всех больных имел место врожденный первично-хронический CMV-гепатит, который был выявлен в возрасте до 6 месяцев. Заболевание было диагностировано при обследовании детей с пороками развития желчевыводящих путей для уточнения причин нарастания клиники гепатита. Клиническая картина врожденного CMV-гепатита у этой категории детей имела все признаки, свойственные хроническим вирусным гепатитам другой этиологии, и характеризовалась наличием симптомов интоксикации, разнообразных экстрапеченочных проявлений, нарастающего гепатолиенального синдрома. Увеличивался и длительно удерживался на

высоких цифрах уровень как конъюгированного, так и неконъюгированного билирубина, отмечалось стойкое повышение уровня АСТ и АЛТ, снижение уровня альбумина, фибриногена и протромбинового индекса. При биопсии печени обнаруживались: дискомплексация печеночных балок, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, перипортальный фиброз, ступенчатые некрозы внутри и по периферии долек, умеренное поражение самих гепатоцитов в виде снижения гликогена, внутридольковая пролиферация ретикулярных клеток.

Особенностью детей этой группы является наличие у них более выраженных биохимических признаков холестаза (стойкое повышение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы).

Данные наших наблюдений соответствуют литературным данным [5, 10, 11], согласно которым к поражению печени относятся холангит с CMV-инфекцией желчных ходов и внутридольковый холестаз, CMV экстрапеченочного желчного протока может прогрессировать в билиарную атрезию. При подтверждении диагноза необходимо наряду с исследованием анти-CMV IgM и IgG тестировать CMV-антиген в моче и крови, так как у части больных, особенно с признаками билиарного цирроза печени, последние присутствуют изолированно.

Выводы

Врожденный CMV-гепатит в 100% случаев протекает как первично-хронический процесс, как в желтушной, так и в безжелтушной форме.

Желтухой с первых дней жизни начинается гепатит у 80% больных детей. Она может быть преходящей или затянувшейся. Педиатры могут трактовать желтуху как смуглый цвет кожи у ребенка, желтуху новорожденных. Отмечается моча насыщенного желтого цвета (след на пеленке).

К особенностям УЗИ печени относятся: повышенная эхогенность структуры печени, утолщение по ходу желчевыводящих протоков и стенок желчного пузыря, уплотнение гепатодуоденальной связки, обструкция желчевыводящих путей вплоть до образования кальцификатов в их просвете.

При биопсии печени обнаруживались: дискомплексация печеночных балок, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов, перипортальный фиброз, ступенчатые некрозы внутри и по периферии долек, умеренное поражение самих гепатоцитов в виде снижения гликогена, внутридольковая пролиферация ретикулярных клеток.

В заключение приводим симптомы и условия, при которых может быть установлен врачом диагноз

врожденной CMV-инфекции с преимущественным поражением печени:

Ничем не объяснимые диспептические расстройства.

Увеличение размеров живота (увеличение печени и, может, селезенки).

Беспокойство ребенка, иногда связанное с кормлением.

Снижение аппетита, вялость, иногда субфебрильная температура.

Преобладание уровня АСТ над АЛТ, повышение щелочной фосфатазы, гипергаммаглобулинемия, гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции.

Больные с пороками развития желчевыводящих путей (атрезии, кисты) должны быть обследованы на наличие анти-CMV IgM, анти-IgG и ДНК CMV в крови, моче, слюне, так как у части больных, особенно с признаками БЦП, последние присутствуют изолированно.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Введение в иммунологию инфекционного процесса для педиатров и врачей общей практики – семейной медицины / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, О.Н. Герасименко, Е.Л. Кривуша. К., 2012. 172 с.
2. Антонов О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей / О.В. Антонов, И.В. Антонова, О.В. Добаш // Детские инфекции. 2005. №2. С. 64–66.
3. Голубева М.В. Врожденные инфекции и прогноз здоровья / М.В. Голубева, К.В. Орехова, Л.В. Погорелова // Материалы научно-практической конференции «Здоровье города». Ставрополь, 1998. 69 с.
4. Голубева М.В. Клинико-иммунологические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей: Дис... д-ра мед. наук. М., 2000. 250 с.
5. Иванова Ю.Н. Цитомегаловирусный гепатит у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2010. 12 с.
6. Казанцев А.П. Внутриутробные инфекционные заболевания и их профилактика / А.П. Казанцев, Н.И. Попова. Л.: Медицина, 1980.
7. Каражас Н.В. Руководство по лабораторной диагностике цитомегаловирусной инфекции для врачей / Н.В. Каражас. М.: Москва, 1998. 27 с.
8. Коровина Н.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии) / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. М.: Москва, 2000. 250 с.
9. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза: Сб. статей / И.С. Марков. К.: АртЭк, 2002. 192 с.
10. Нестеренко О.С. Клинические формы поражения печени при внутриутробных инфекциях у новорожденных / О.С. Нестеренко, Н.А. Геппе, Е.И. Капранова и др. // Матер. симпозиума «Современные подходы к лечению перинатальных инфекций». М., 1998. 16–19 с.
11. Нисевич Л.А. Клинические формы поражения печени при внутриутробных инфекциях у новорожденных / Л.А. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск и др. // Педиатрия. 1998. №1. С. 4–10.
12. Нисевич Л.И. Вирусный гепатит // Руководство по инфекционным болезням у детей (п/р С.Д. Носова) / Л.И. Нисевич. М., 1980. С. 521–551.
13. Ожегов А.М. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни / А.М. Ожегов, С.В. Мальцев, Л.С. Мякишева // Педиатрия. 2001. №2. С. 26–31.
14. Руденская И.И. Клинико-морфологическая характеристика атрезии желчных путей и врожденного гепатита / И.И. Руденская, В.В. Гаврюшов, А.И. Жуковская // Педиатрия. 1973. №1. С. 37–42.
15. Скородумова Н.П. Клинико-морфологические особенности цитомегаловирусного гепатита у детей / Н.П. Скородумова, В.Н. Буряк, Т.И. Коваленко // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке: Материалы 11-й научно-практической конференции с международным участием. Донецк, 4–5 декабря 2008 г. С. 138–140.
16. Скородумова Н.П. Морфологические особенности органов и систем при синдроме внезапной смерти младенцев / Н.П. Скородумова, А.И. Герасименко, Т.И. Шевченко, Н.П. Кучеренко, В.В. Медведева // Вісник невідкладної і відновної медицини. Науково-практичний журнал. Донецьк, 2008. Т. 9, №4. С. 540–545.
17. Скородумова Н.П. Смена причинных агентов хронических гепатитов у детей / Н.П. Скородумова, Т.И. Коваленко, Л.А. Гончарова, А.С. Сергиенко // Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти: Збірник наук. праць, присвячений пам'яті професора Ю.М. Вітебського (IV випуск). Донецьк, 2010. С. 158–160.
18. Скородумова Н.П. Злоякісний перебіг хронічних гепатитів у дітей – жахлива реальність XXI століття / Н.П. Скородумова, Т.І. Коваленко, Л.О. Гончарова // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Хвороба печінки в практиці інфекціоніста». Донецьк, 26–27 квітня 2007 року. С. 121–123.
19. Скворцов В.В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов // Лечащий врач. 2004. №2. С. 7–11.
20. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В.Ф. Учайкин. М.: ГЭОТАР-медицина, 1998. 809 с.
21. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. СПб.: Элби-СПб, 2002. 352 с.
22. Чарный А.М. Инклюзионная цитомегалия. М.: Медицина, 1972. 208 с.
23. Alonso G. Evaluation of catchup growth after liver transplantation in children with biliary atresia / G. Alonso, P. Duca, T. Pasqualini, D.D. Agostino // Pediatric Transplant. 2004. Vol. 34. P. 255–259.
24. Chio S.N. Apoptosis of human retina and retinal pigment cells induced by human cytomegalovirus infectio / S.H. Chio, J.N. Liu, S. Chen et al. // Ophthalmic. Res. 2002. Vol. 34. P. 77–82.
25. Kowdley K.V. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus in a liver transplant recipient / K.V. Kowdley, K.A. Famaz, M.M. Kaplan // Transpl. Int. 1996. Vol. 9. P. 161–163.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 5(56), 2014, стр. 139–144.

Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях



Харченко О.Ф.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Освещены различные аспекты проблемы дисбактериозов у детей на современном этапе. Дисбактериоз характеризуется изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры определенного биотопа, миграцией различных ее представителей в несвойственные биотопы и сопровождается у части больных клиническими симптомами. Коррекция выявленных нарушений проводится поэтапно, с включением в схему лечения пробиотиков. Бактериальные препараты на основе живых микроорганизмов не всегда оказывают ожидаемый клинический эффект. Поэтому относительно недавно были созданы принципиально новые пробиотики на основе штаммов бактерий с заданными свойствами, в частности «Бактисубтил» и «Энтерожермина®». Представлены собственные данные по оценке эффективности «Энтерожермины®» для профилактики диареи у детей раннего возраста с рецидивирующим течением обструктивного бронхита.

Проблема дисбактериоза вышла далеко за пределы больничных палат, став актуальной для всех отраслей мировой медицины. Опубликовано огромное количество работ, посвященных изучению микробиоценоза кишечника у здоровых и больных людей, в которых доказано, что количественные и качественные изменения микробного пейзажа кишечника сопутствуют многим патологическим состояниям. С одной стороны, это диктует необходимость патогенетического лечения основного заболевания, с другой – необходимость на определенном этапе стимулировать механизмы восстановления микробиоты. Ввиду того что общность микроорганизмов кишечника человека рассматривается современной наукой как эволюционно сложившаяся и саморегулирующаяся система, чувствительная к различным эндо- и экзогенным влияниям, вмешательство врача должно быть минимальным и максимально щадящим.

Масса нормальной (индигенной, резидентной) микрофлоры кишечника взрослого человека составляет более 2,5 кг, в симбиозе с ним существует 10^{14} (сто триллионов) клеток микроорганизмов, что в 100 раз больше количества собственных клеток человека [6, 13]. С помощью молекулярно-генетических технологий подсчитано, что общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта состоит приблизительно из 400 000 генов, что в 12 раз больше генома человека. Микробный пейзаж слизистой оболочки тонкой и толстой кишки формируется 15–20 ассоциациями доминирующих анаэробных, факультативных анаэробных и аэробных бактерий [6]. Содержание микробов, их видовой состав и соотношение меняется по ходу пищеварительной трубки и зависит от pH среды обитания, концентрации кислорода в ней, т.е. имеется «этажность» заселения бактерий по вертикали. Эубиотическое состояние желудка здоровых лю-

дей определяется низким значением pH, которое служит основным рост-лимитирующим фактором патогенной флоры. В желудке преобладают аэробы: лактобациллы, стрептококки, микрококки, хеликобактер, дрожжеподобные грибы.

Тонкая кишка – транзитная зона между желудком с низким содержанием бактерий (до 10^3 КОЕ/г) и толстой кишкой. В двенадцатиперстной кишке количество бактерий составляет не более 10^4 – 10^5 КОЕ/г. Видовой состав представлен лакто- и бифидобактериями, энтерококками. С приемом пищи численность бактерий может значительно увеличиваться, но в короткий срок их количество возвращается к исходному уровню. В дистальном отделе подвздошной кишки количество микробов возрастает до 10^6 – 10^7 КОЕ/г химуса. Основными механизмами, препятствующими размножению микробов в тонкой кишке, являются антибактериальное действие желчи, кишечная перистальтика, выделение в просвет

кишки из ее стенки иммуноглобулинов, наличие баугиниевой заслонки.

В толстой кишке количество микроорганизмов составляет 10^{10} – 10^{13} КОЕ/г фекалий. Преобладают анаэробные виды бактерий (90–95%): бифидобактерии, бактероиды, вейонеллы, пептострептококки, клостридии. Оставшиеся 5–10% микрофлоры толстого кишечника представлены аэробами: кишечной палочкой, лактобациллами, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации), фекальными стрептококками, стафилококками, дрожжеподобными грибами.

Облигатная микрофлора толстой кишки представлена следующими видами. Большая часть популяции – это *бифидобактерии*, которые составляют основную часть пристеночной и просветной микрофлоры. Доминирующее положение в микробном пейзаже кишечника у здоровых новорожденных детей, находящихся на естественном

вскармливании, бифидофлора начинает занимать к 5–20-му дню после рождения. Среди различных видов бифидобактерий у детей на грудном вскармливании преобладают *Bifidobacterium bifidum*.

Лактофлора заселяет организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде, в процессе жизнедеятельности вступает в сложные взаимодействия с другими микроорганизмами, в результате чего подавляются гнилостные и гноеродные условно-патогенные микроорганизмы, в первую очередь протей, а также возбудители острых кишечных инфекций. В процессе метаболизма лактобациллы образуют молочную кислоту (результат гомоферментативного молочнокислого брожения), перекись водорода, продуцируют лизоцим, вещества с антибиотической активностью (рентерин, плантарицин, лактоцидин, лактолин).

Эшерихии в кишечнике ребенка появляются в первые дни после рож-

дения в количестве 10^7 – 10^8 КОЕ/г фекалий и сохраняются на этом уровне на протяжении всей жизни. Эшерихии способствуют гидролизу лактозы; участвуют в продукции витаминов, в первую очередь витамина К, группы В; вырабатывают колицины – антибиотикоподобные вещества, тормозящие рост энтеропатогенных кишечных палочек.

Бактероиды – анаэробные неспорообразующие микроорганизмы. Заселение кишечника бактероидами происходит постепенно. Они обычно не регистрируются в бактериальных картах фекалий детей первого полугодия жизни; у детей в возрасте от 7 месяцев до 2 лет содержание бактероидов не превышает 10^8 КОЕ/г. Роль бактероидов до конца не выяснена, но установлено, что они участвуют в пищеварении, в процессах липидного обмена, расщепляют желчные кислоты.

Облигатная микрофлора кишечника образует различные биоцено- тические и метаболические ниши

Таблица 1. Качественный и количественный состав микрофлоры толстой кишки у здоровых людей (КОЕ на 1 г фекалий, Г.В. Римарчук, Н.И. Урсова, 2006)

Микроорганизм	Дети раннего возраста	Взрослые	Люди пожилого возраста
Бифидобактерии	$>10^{10}$ – 10^{11}	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Лактобактерии	$>10^6$ – 10^7	10^6 – 10^7	10^6 – 10^7
Бактероиды	10^7 – 10^8	10^9 – 10^{10}	10^{10} – 10^{11}
Молочнокислый стрептококк	10^7 – 10^8	10^6 – 10^7	10^6 – 10^7
Фузобактерии	$<10^6$	10^8 – 10^9	10^8 – 10^9
Эубактерии	10^6 – 10^7	10^9 – 10^{10}	10^9 – 10^{10}
Пептострептококки	$<10^5$	10^9 – 10^{10}	$<10^{10}$
Клостридии	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
Энтерококки	10^5 – 10^7	10^5 – 10^7	10^5 – 10^7
<i>E. coli</i> :			
типичные	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
гемолитические	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
Другие условно-патогенные энтеробактерии*	10^4	10^4	$<10^4$
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$<10^6$	10^4 – 10^6	$<10^4$
Грибы рода <i>Candida</i>	$<10^3$	$<10^4$	$<10^4$

Примечание: * – представители рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter*

на поверхности, в толще слизистой оболочки и на поверхности пищевых остатков. В соответствии с этим выделяют пристеночную (мукозальную) и полостную микрофлору. Пристеночная микрофлора относительно стабильна и представлена бифидобактериями и бактероидами, которые непосредственно прикреплены к мембране эпителиоцитов, далее следуют факультативные анаэробы (лактобациллы), за ними – аэробы. Все эти микроорганизмы заключены в полисахаридно-муциновый матрикс и образуют биопленку, покрывающую слизистую оболочку кишечника. Пристеночная микрофлора подавляет рост условно-патогенных и патогенных микробов, которые конкурируют с ней за питательные субстраты и препятствует их проникновению во внутреннюю среду организма. Бактерии биопленки в сотни раз устойчивее к воздействию неблагоприятных факторов, чем микроорганизмы, обитающие в просвете кишечника.

Состав нормофлоры кишечника имеет возрастные особенности (табл. 1), что важно учитывать при оценке количественных показателей микрофлоры человека в норме и при патологии [8].

Функции нормальной микрофлоры кишечника:

- ❖ обеспечение колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника;
- ❖ поддержание адекватного функционирования эпителиального барьера кишечника;
- ❖ участие в пищеварении (расщепление сложных, непереваренных в тонком кишечнике полисахаридов, солей желчных кислот);
- ❖ становление местного и системного иммунитета.

Интестинальная микрофлора, в частности лакто- и бифидобактерии, является частью генерации иммунокомпетентных клеток и поддерживает гомеостаз иммунной системы. У новорожденных имеет место Th2-предоминированный профиль цитокинов, что указывает на преимущественно гуморальный тип иммунитета, который ассоциируется с

продукцией антител. Постнатальная колонизация, а затем и бактериальный стимул ведут к сбалансированному Th1/Th2 иммунному ответу, характерному для зрелых клеток [5, 11]. Своеобразными стимуляторами антигенаивных Т-клеток служат антигенпрезентирующие дендритные клетки (DC), которые широко колонизируют желудочно-кишечный тракт. DC-клетки контролируют баланс между Th1-клеточным и Th2-гуморальным типами иммунного ответа, что обусловлено продукцией Th1-зависимого цитокина – интерлейкина (IL)-12 и стимулирующих молекул CD80 и CD86. Оказалось, что ключевую позицию в механизме иммунного ответа занимают именно лактобактерии, которые способны вариablyно вызывать продукцию таких цитокинов, как IL-12 и фактор некроза опухолей (TNF-α)-альфа, а также в меньшей степени – IL-6 и IL-10. Это указывает на то, что лактобациллы могут дифференцированно определять, какому типу иммунного ответа (Th1, Th2 или Th3) способствуют дендритные клетки. Известно, что IL-12 и IL-10 опосредуют оппозитные иммунорегуляторные эффекты: IL-12 как Th1-направленный цитокин вызывает продукцию интерферона-гамма (IFNγ) Т- и NK-клетками, а IL-10 как противовоспалительный цитокин супрессирует продукцию IL-12 и соответственно в Th2 и Th3-типах ответа. Для большинства видов лактобактерий характерна индукция синтеза IL-6, причем наряду с этим эффектом отмечается усиление синтеза IgA в желудочно-кишечном тракте и усиление дифференцировки В-клеток в плазматические. Слизь, содержащая sIgA, защищает слизистую оболочку пищеварительного тракта от деградации макромолекул, физической и химической агрессии, бактериальных токсинов, паразитов. Образно можно сказать, что sIgA выполняет роль «главного чистильщика» слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, IL-6 способен также направлять созревание «наивных» CD4-Т-клеток в Th2-клетки-эффекторы. Клиническое

значение этих данных состоит в том, что колонизация кишечника новорожденного бактериями с заданными свойствами может быть важным фактором, направляющим Th2-ответ незрелой иммунной системы к установлению баланса Th1/Th2 [4, 14].

Дисбактериоз не является заболеванием и не входит в Международную классификацию болезней (МКБ-10). Термин «кишечный дисбактериоз» был введен в клиническую практику А. Nissle в 1916 г. Тогда к дисбактериозу относили случаи броодильной и гнилостной диспепсии. В настоящее время под дисбактериозом понимают клинко-лабораторный синдром, который возникает при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризуется изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры определенного биотопа, миграцией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими нарушениями, сопровождающимися у части больных клиническими симптомами [1]. По разным данным, дисбактериоз кишечника встречается у 70–90% населения разных возрастных групп.

Биологическое равновесие нормофлоры легко нарушается при наличии экзогенных и эндогенных факторов, а именно:

У новорожденных:

- ❖ бактериальный вагиноз и мастит у матери;
- ❖ позднее прикладывание к груди;
- ❖ физиологическая незрелость моторной функции кишечника;
- ❖ наличие малых гнойных инфекций;
- ❖ синдром мальабсорбции;
- ❖ первичный иммунодефицит.

У детей грудного и раннего возраста:

- ❖ неблагоприятное течение периода новорожденности (в анамнезе);
- ❖ раннее искусственное вскармливание (особенно неадаптированными смесями);
- ❖ частые острые респираторно-вирусные инфекции (дети из группы ЧБД);

- ❖ рахит, анемии, белково-энергетическая недостаточность;
- ❖ atopический дерматит.

У детей дошкольного и раннего школьного возраста:

- ❖ пребывание в закрытых коллективах;
- ❖ частые острые респираторно-вирусные инфекции;
- ❖ аллергические заболевания.

У подростков:

- ❖ частые острые респираторно-вирусные инфекции;
- ❖ аллергические заболевания;
- ❖ наркомания.

Вне зависимости от возраста:

- ❖ несбалансированное питание;
- ❖ лечение антибактериальными

препаратами, длительное применение НПВС, глюкокортикоидов, лучевая терапия;

- ❖ загрязнение окружающей среды (воздух, почва, вода) промышленными отходами;
- ❖ чрезмерная физическая нагрузка;
- ❖ хронические стрессовые ситуации.

Дисбактериоз кишечника, возникший на первом году жизни, часто приводит к раннему дебюту дисфункций билиарного тракта, хроническим заболеваниям желудка и 12-перстной кишки, колиту, atopическому дерматиту, бронхиальной астме.

Диагностика дисбактериоза кишечника

Лабораторная диагностика дисбактериоза кишечника предусматривает копрологический, биохимический анализ кишечного содержимого, культуральное исследование соскоба слизистой оболочки кишечника, анализ кала на флору, применение дыхательного теста и анализ кала на дисбактериоз. Однако чаще всего диагноз «дисбактериоз кишечника» устанавливают на основе микробиологического исследования. Учитывая значимость микробиологических изменений при дисбактериозе, рекомендуется выделять степени выраженности микробиологических нарушений (табл. 2).

Таблица 2. Степень выраженности микробиологических нарушений при дисбактериозе кишечника у детей (В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич, 2007)

Возраст детей	Характер изменений
1-я степень	
Младше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^9 – 10^8 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г; повышение типичных эшерихий (возможно) до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
Старше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г; повышение типичных эшерихий (возможно) до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г
2-я степень	
Младше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^8 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже; повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до 10^5 – 10^7 КОЕ/г; или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
Старше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже; повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до 10^5 – 10^7 КОЕ/г; или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г
3-я степень	
Младше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже; обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г
Старше 1 года	Снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже; обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/г

Копрологическое исследование проводится для уточнения функционального состояния желудка, кишечника и поджелудочной железы.

Биохимическое исследование кишечного содержимого предусматривает определение в кале щелочной фосфатазы, энтерокиназы, фруктозы и лактозы. Наличие щелочной фосфатазы, энтерокиназы, увеличение уровней фруктозы и лактозы являются маркерами дисбактериоза.

Культуральное исследование скоба слизистой оболочки позволяет с высокой степенью точности идентифицировать микроорганизмы, изучить морфологические и биологические свойства бактерий.

Дыхательный тест. Положительный 14С-ксилозный дыхательный тест регистрируется при избыточном росте микрофлоры и/или ее появлении в тонкой кишке.

Исследование кала на дисбактериоз следует назначать только при наличии показаний [7], к которым относятся:

- ❖ отягощенный антенатальный анамнез (осложненное течение беременности и родов у матери);
- ❖ нарушения в организации вскармливания и питания (позднее прикладывание к груди, ранний перевод на искусственное вскармливание);
- ❖ имеющаяся и предшествующая патология (внутриутробные инфекции, частые острые респираторные и кишечные инфекции, хроническая патология ЛОР-органов, аллергические болезни, гнойничковые поражения кожи, лимфаденопатия, рецидивирующие грибковые заболевания);
- ❖ сниженные прибавки массы тела;
- ❖ изменение характера стула (энтерический или энтероколитический);
- ❖ результаты копрологического исследования, свидетельствующие о нарушении пищеварительной, ферментовыделительной, всасывательной, двигательной функций кишечника.

Тактически правильно **корректировать дисбиотические нарушения** в толстом кишечнике поэтапно [10]:

1-й этап – лечение острого или хронического заболевания, лежащего в основе нарушений кишечной флоры, проведение этиологического и патогенетического лечения, что не всегда удастся сделать в полном объеме;

2-й этап – функциональное питание и/или селективная деконтаминация;

3-й этап – применение биологических препаратов на основе представителей микробной флоры человека (пробиотиков).

Функциональное питание – это оптимизация микробной экологии пищеварительного тракта с помощью употребления в повседневном рационе продуктов питания естественного происхождения, содержащих живые лакто- и бифидобактерии (кисломолочные продукты) и бифидогенные факторы [16].

Наибольшее количество пребиотических веществ содержится в укропе, кураге, клубнике, малине, пшеничных и овсяных отрубях, сушеном шиповнике, чесноке, клюкве, смородине, черноплодной рябине, ежевике. Помимо пребиотического действия пищевые волокна обладают высокой осмотической активностью, стимулируя тем самым моторику толстой кишки, и высокой адсорбирующей способностью [3].

Селективная деконтаминация осуществляется путем назначения антибактериальных препаратов или применением бактериофагов. Выбор способа деконтаминации зависит от степени дисбактериоза, знаний и опыта педиатра. В Беларуси зарегистрированы несколько видов бактериофагов (стафилококковый, колипротейный). Исходя из собственного опыта, считаем, что такие препараты, как интести-бактериофаг, комбинированный пиобактериофаг, поливалентный пиобактериофаг, бактериофаг *Pseudomonas aeruginosa* достойно заняли бы свою нишу в лечении данной патологии. Однако эти препараты на основе бактериофагов имеют некоторые недостатки:

- ❖ формирование быстрой фаго-резистентности штаммов;
- ❖ синтез антифаговых антител, что не всегда позволяет проводить повторный курс;
- ❖ неприятный вкус;
- ❖ высокая стоимость курсовой терапии.

Пробиотики – это живые организмы и/или вещества микробного или иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса [9]. Изучено и получено большое количество микроорганизмов, однако, еще в 2003 г. E. Lebenthal и Y. Lebenthal доказали, что в состав бактериальных препаратов могут входить лишь отдельные штаммы, отвечающие определенным требованиям:

- ❖ отсутствие патогенной активности;
- ❖ резистентность в отношении желудочного, билиарного, панкреатического секретов;
- ❖ сохранение стабильности состава и жизнеспособности в течение всего срока хранения препарата;
- ❖ вводимые в организм человека штаммы не должны угнетать индигенную кишечную микрофлору;
- ❖ иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности.

В общих чертах профилактический и лечебный механизмы действия пробиотиков сводятся:

- ❖ к продукции антимикробных субстанций (бактериоцины, лизоцим, проглутамат) и конкурентному взаимодействию с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами;
- ❖ синтезу цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины);
- ❖ снижению pH в просвете толстого кишечника;
- ❖ стимуляции иммунного ответа (синтез sIgA, IgG, IL-4, IL-10, усиление фагоцитоза);

- ❖ стимуляции секреции муцина;
- ❖ подавлению эпителиальной адгезии и транслокации патогенов;
- ❖ стимуляции апоптоза.

Бактерийные препараты на белорусском фармацевтическом рынке представлены различными формами моно- и поликомпонентных пробиотиков, синбиотиками (сочетание про- и пребиотика), самоэлиминирующимися пробиотиками-антагонистами.

Выбор препарата для коррекции дисбиотических нарушений – сложная задача для врача-педиатра. Несмотря на широкое использование, бактериальные препараты на основе живых микроорганизмов не всегда оказывают ожидаемый клинический эффект. Это связано, в первую очередь, с разрушением и быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду микроорганизмов из-за высокой толерантности иммунной системы к собственной микрофлоре [2]. Поэтому относительно недавно были синтезированы принципиально новые пробиотики на основе штаммов с заданными свойствами. Лечебное действие этих препаратов обусловлено выраженными конкурентными свойствами против широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий. В нашей стране хорошо зарекомендовал себя пробиотик-антагонист на основе культуры *Bacillus cereus* IP5832 («Бактисубтил», «Sanofi-Aventis»). Данная культура синтезирована в Пастеровском институте, в состав индигенной кишечной флоры не входит. Споры являются кислотоустойчивыми, т.е. проходя через желудок, не теряют своих свойств и, попадая в кишечник, превращаются в вегетативные формы. Бактерицидные свойства препарата обусловлены способностью *Bacillus cereus* вырабатывать вещества, обладающие антагонистическим действием по отношению к *B. proteus*, *E. coli* и *Staf. aureus*. Вегетативные формы сенной палочки выделяют бактериолитические ферменты, что вызывает ацидификацию кишечной

среды, препятствует процессу гниения и избыточному газообразованию. Данный штамм бактерии не персистирует в кишечнике и полностью выводится из организма в течение 48 часов. Максимально выраженные конкурентные свойства по сравнению с пробиотиками на основе компонентов нормальной микрофлоры позволяют рекомендовать данный препарат в качестве средства выбора при диареях неясного генеза.

Логическим, а теперь уже можно совершенно определенно сказать – и достойным, продолжением линейки лекарственных препаратов этой же фармацевтической фирмы стало появление несколько лет назад на белорусском рынке нового бактериального препарата на основе *Bacillus clausii* – «Энтерожермина®». *B. clausii* – грамположительная, аэробная, спорообразующая, факультативная, палочковидная бактерия, максимально устойчивая к действию желудочного сока и химиопрепаратов. В состав пробиотика «Энтерожермина®» входит 4 штамма спорообразующей *Bacillus clausii* (2 млрд. спор), которые выделяют антибактериальные вещества, активные против грамположительных бактерий, особенно в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Clostridium difficile*.

В качестве вспомогательного вещества используется очищенная вода, что делает возможным применение препарата у пациентов с аллергической патологией. Препарат не противопоказан к приему во время беременности и кормления грудью, выпускается в удобной жидкой форме, обладает хорошими органолептическими качествами. К другим преимуществам «Энтерожермины®» относится возможность применения уже с 3-недельного возраста, хорошая комплаентность (1 раз в сутки), высокая полирезистентность к антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, макролиды, аминогликозиды, линкозамины, фторированные хинолоны, хлорамфениколы).

Недавно опубликованы результаты шести рандомизированных исследований, посвященных применению различных пробиотиков для профилактики и лечения антибиотико-ассоциированной диареи [11]. В мета-анализ были включены 766 пациентов (376 – основная группа, 390 – контрольная). Большинство исследований подтвердили укорочение продолжительности диареи при применении пробиотиков примерно на 28–30 часов. Наиболее эффективными оказались по мере убывания: *B. clausii*, *L. rhamnosus* (L GG), *Saccharomyces boulardii*, *B. bifidum*, *Streptococcus faecium* SF68, *Streptococcus thermophilus*.

Итальянские ученые в ходе двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования оценили влияние бактериотерапии с использованием *B. clausii* на частоту и характер побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, которые обычно возникают при антихеликобактерной терапии [15]. Было убедительно продемонстрировано, что при применении пробиотика «Энтерожермина®» во время и после стандартной 10-дневной антихеликобактерной терапии у пациентов отмечалась достоверно более низкая частота возникновения таких побочных явлений, как диарея, тошнота, боли в эпигастрии в сравнении с группой плацебо.

G. Ciprandi и соавт. изучили потенциальное влияние *B. clausii* на профиль цитокинов (IL-1, 3, 4, 6, 8, 10, 12, IFN γ , трансформирующий фактор роста TGF- β , TNF- α) у детей-аллергиков, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями [12]. Было установлено, что применение «Энтерожермины®» при респираторных инфекциях у детей-аллергиков ведет к нормализации соотношения Th2/Th1, стимулирует активность Th1, что подтверждается повышенным уровнем IFN γ в смывах из носовой полости. Кроме того, стимуляция активности Th1 обуславливает снижение выработки IL-4 (этот цитокин способен нарушать функцию эпителиального барьера кишечника).

В то же время IL-10 и TGF- β могут уменьшить пагубное влияние IL-4 на эпителий. Доказано, что применение *B. clausii* стимулирует активность Т-регулирующих клеток (Tr1), что сопровождается как раз и повышением уровней IL-10 и TGF- β [12]. Таким образом, подтверждено модулирующее действие *B. clausii* на функциональную активность иммунной системы.

Учитывая глобальную роль облигатной кишечной микрофлоры для сохранения здоровья ребенка, и, в первую очередь, для обеспечения адекватного функционирования иммунной системы (что доказано в многочисленных исследованиях), чрезвычайно важно использовать современные программы лечения и оздоровления детей с дисбактериозом кишечника. Комплексный подход должен учитывать анамнез (антенатальный и ранний постнатальный), перенесенные заболевания, характер вскармливания и питания, особенности преморбидного фона, перенесенные острые и хронические болезни, в том числе органов пищеварения, аллергическую патологию, наличие признаков иммунологической недостаточности.

В связи с этим мы провели исследование, целью которого явилась оценка эффективности препарата «Энтерожермина» для профилактики диареи у детей раннего возраста с рецидивами обструктивного бронхита.

Дизайн исследования

Всего обследовано 58 детей (17 (29,3%) мальчиков и 41 (70,7%) девочка) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Все пациенты обследованы по единому протоколу с информированным согласием родителей. На момент госпитализации в пульмонологическое отделение Гродненской областной детской клинической больницы у 23 (39,7%) детей это был третий эпизод бронхиальной обструкции на протяжении предшествующего года, у 31 (53,4%) ребенка – четвертый эпизод и у 4 (6,9%) детей – пятый.

Методы обследования включали тщательное изучение анамnestических данных, общеклинические анализы крови и мочи, рентгенографию органов грудной клетки для исключения пневмонии, УЗИ органов брюшной полости и почек, по показаниям – УЗИ сердца, исследование крови методом ПЦР на ДНК основных вирусных респираторных патогенов. Бактериологическое исследование кала проведено на 1-й, 30-й и 45-й дни наблюдения, причем 28 детям анализ выполнен трехкратно, 53 детям – двукратно и 5 детям – однократно, поскольку родители отказались от дальнейшего наблюдения и повторных обследований. Степень тяжести дисбактериоза определяли по классификации В.М. Бондаренко и Т.В. Мацулевич (2007).

Все больные получали базисную терапию, включающую β -лактамы, антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины II и III поколений), ингаляционные β -адреномиметики, теофиллины по схеме step-down, гипосенсибилизирующие и противокашлевые препараты. До госпитализации в стационар амбулаторно 34 (58,6%) ребенка в течение 2–5 дней получали антибиотики: 8 детей – амоксициллин, 16 детей – амоксициллина клавуланат, 10 детей – цефуроксим. Всем детям дополнительно в схему лечения на 2–3-й день госпитализации включали пробиотик-антагонист «Энтерожермина» по 5 мл (1 флакон) 1 раз в день в течение 10 дней. До поступления в стационар в течение предшествующего месяца все включенные в исследование пациенты пробиотиков не получали. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $16 \pm 1,3$ койко-дня. Для дальнейшего наблюдения и проведения анализа кала на дисбактериоз дети активно вызывались в поликлиники по месту жительства. Для расчетов использован статистический пакет прикладных программ «Statistica 6,0» для операционной системы Windows XP.

Результаты исследования

Наиболее типичные жалобы пациентов: малопродуктивный су-

хой длительный кашель, даже на фоне мукоактивной терапии (92%), затяжное течение ринита (52%), длительный субфебрилитет (31%), ухудшение аппетита (88%), дистанционные хрипы (86%), затрудненное дыхание (98%).

В анамнезе были выявлены следующие факторы риска:

- ❖ наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям – у 43 детей (74,1%). В том числе по линии матери – 24 чел. (55,8%), по линии отца – 13 детей (30,2%), по обоим линиям – 6 (14%);
- ❖ ранний перевод на искусственное вскармливание – 30 пациентов (51,7%);
- ❖ перенесенный или впервые констатированный во время госпитализации рахит – у 17 детей (29,3%);
- ❖ анемия легкой степени – у 22 детей (37,9%), средней степени тяжести – у 5 детей (8,6%).

Анализ клинической картины заболевания: 39 детей (67,2%) страдают atopическим дерматитом, основным триггером которого является аллергия к белкам коровьего молока (у 3 пациентов причинно-значимый фактор установить не удалось); у 26 пациентов (44,8%) были выявлены фенотипические признаки соединительнотканых дисплазий в виде малых аномалий развития сердца (аномально расположенные хорды, аневризмы межпредсердной перегородки, короткие трабекулярные мышцы), почек (пиелозктазии), желчного пузыря (аномалии формы). Следует отметить, что у каждого третьего ребенка (31,5%) отмечалась длительно сохраняющаяся ускоренная СОЭ, вплоть до выписки из стационара.

Спектр микроорганизмов, выделенных у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом: аденовирусы – 37,5%, вирус РС – 18,6%, ЭБВИ – 15,4, ЦМВИ – 10,8, ВПГЧ-1 – 3,1%. У 14,6 обследованных детей этих микроорганизмов не выделено (рис. 1).

Эффективность превентивной терапии по развитию диареи оценивали по динамике клинических симпто-

мов, изменениям внутрипросветной микрофлоры толстого кишечника. На фоне применения «Энтерожермины®» уже на 5-й день лечения отмечена существенная положительная динамика клинических симптомов, а к 15-му дню лечения – практически их полное отсутствие (рис. 2).

После получения результатов анализа кала пациенты были распределены на группы в зависимости от степени тяжести дисбактериоза кишечника (табл. 3). Полная нормализация кишечной микрофлоры отмечена у 22,6% детей на 30-й день исследования и у 89,3% обследованных – на 45-й день. На 45-й день исследования только у трех пациентов сохранялась вторая степень дисбактериоза.

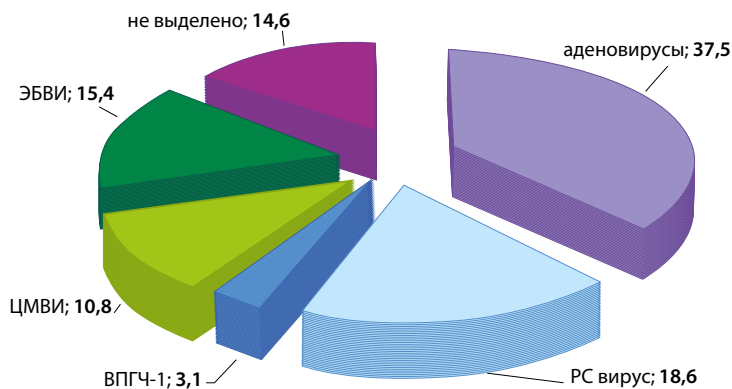


Рисунок 1. Спектр микроорганизмов при рецидивирующем обструктивном бронхите, %.

Динамика показателей бактериологического анализа кала до лечения и на этапах наблюдения приведена на рис. 3.

Ни у одного из числа обследуемых при втором и третьем осмотрах не отмечено возобновления клинических проявлений функци-

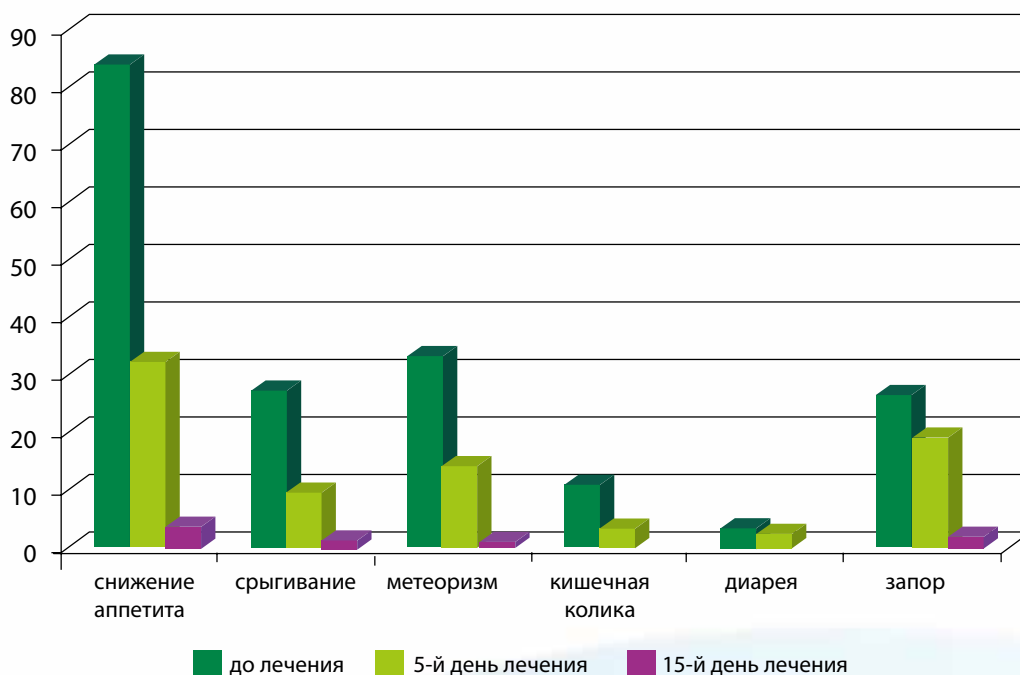


Рисунок 2. Динамика клинических симптомов у обследуемых больных до и во время лечения пробиотиком «Энтерожермина®», %.

Таблица 3. Степень тяжести дисбактериоза у обследуемых больных

Степень дисбактериоза	До лечения		30-й день исследования		45-й день исследования	
	п	%	п	%	п	%
Общее число детей	58	100	53	100	28	100
Норма	–	–	12	22,6	25	89,3
I степень	–	–	–	–	–	–
II степень	21	36,2	39	73,6	3	10,7
III степень	37	63,8	2	3,8	–	–
IV степень	–	–	–	–	–	–

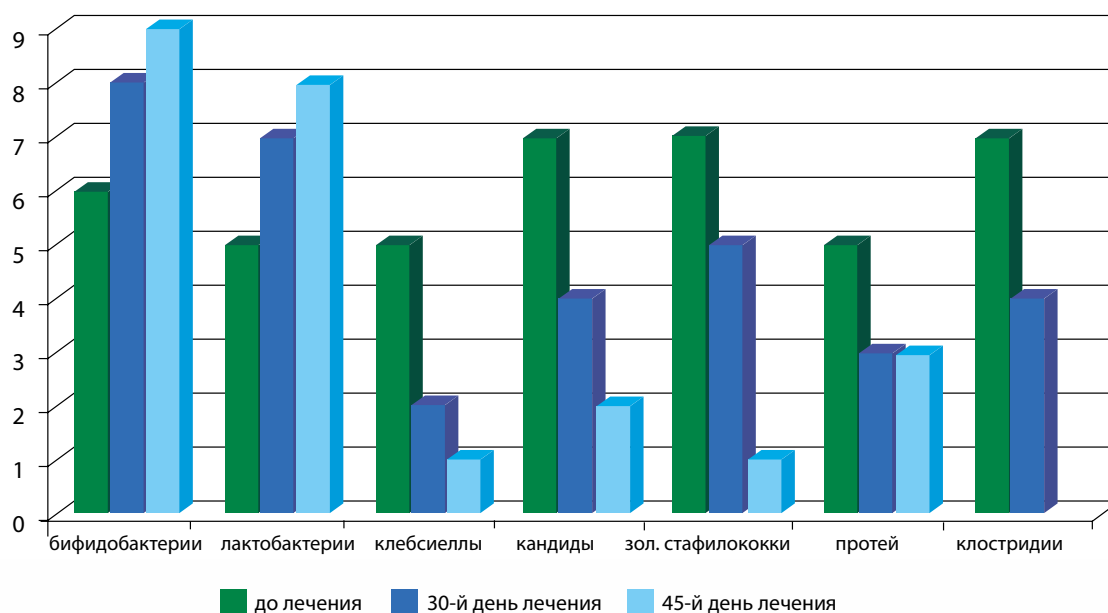


Рисунок 3. Динамика показателей внутрипросветной микрофлоры толстого кишечника до и во время лечения пробиотиком «Энтерожермина®», IgKOE/g.

ональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, свидетельствующих о нарушении кишечного биоценоза.

Выводы

Факторами риска развития рецидивов бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста являются наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, особенно со стороны матери, ранний перевод на искусственное вскармливание, со-

путствующие заболевания (рахит, анемия).

У 67,2% детей выявлены клинические признаки атопического дерматита как проявления пищевой аллергии на белок коровьего молока.

Наиболее часто у данной категории детей в разгар заболевания выделяются адено- и герпес-вирусы.

Включение в комплексную терапию самоэлиминирующегося пробиотика-антагониста «Энтерожер-

мина®» позволяет быстрее и более эффективно ликвидировать клинические симптомы функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

«Энтерожермина®» является высокоэффективным средством для профилактики диареи у детей, получающих антибиотики, и коррекции нарушений микробиоценоза толстого кишечника. Препарат хорошо переносится, нежелательных побочных реакций нами не зафиксировано.

Список литературы

1. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. №8. С. 151–172.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишурунская Т.С., Златкина А.Р. // Справочник поликлинического врача. М., 2005. Т. 4.
3. Гриневич В.Б., Захаренко С.М., Сас Е.И. // Лечащий врач. 2008. №10. С. 18–21.
4. Кешишян Е.С., Бердникова Е.К. // Практика педиатра. 2013. №2. С. 51–54.
5. Коровина Н.А., Малиновская В.В., Захарова И.Н. и др. // М-лы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России. М., 2006. С. 63–64.
6. Копяев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микрoэкологических нарушений у детей. М., 2003. 148 с.
7. Скворцов В.В. // Лечащий врач. 2008. №2. С. 33–36.
8. Урсова Н.И. Нарушения микрофлоры и дисфункции билиарного тракта у детей. М., 2005. 168 с.
9. Урсова Н.И. // Лечащий врач. 2008. №1. С. 19–22.
10. Феклисова Л.В. // Тез. докл. науч.-практ. семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». М., 2003. С. 3–7.
11. Хромова С.С., Кафарская Л.И., Ефимов Б.А. // Вopr. детской диетологии. 2006. №1. С. 15–18.
12. Ciprandi G., Tosca M.A. // Ital. J. Paed. Allergy Immunol. 2007. №2. P. 49–57.
13. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. // Microbial. Ecol. Health. Dis. Suppl. 2000. №2. P. 240–246.
14. Kekkonen R. Immunomodulatory effect of probiotic bacteria in healthy adults. Helsinki, 2008. 122 p.
15. Nista E.C., Candelli M., Cazzato I.A., Zocco M.A. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 20. P. 1181–1188.
16. Walker J.A., Sandhu B.K. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. 1997. Vol. 24. P. 619–621.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинские новости», №6, 2013, стр. 50–56.

Энтерожермина®

Споры *Bacillus clausii* 2 млрд

Для лечения и профилактики
нарушений микробной
флоры кишечника



Энтерожермина®
Enterogermina®

Споры *Bacillus clausii*, полисахаридного и антибиотика
интубактанта полисахарида *Bacillus clausii* споры

Капсулы 2 миллиарда №12
Ампулы 2 миллиарда №12

РК-ПД-546015169
КР-23-5-46015169

sanofi aventis

ВАС 14.02.02 БА

**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

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

SANOFI

РК-ПД-546015169 от 20.01.2010г.
Разрешение № К2409ВВУ00000141 от 26.04.2014

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Применение Фенспирида (Инспирон) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность



Батырханова У.Б., Калыбаев Е.У.
Областная детская больница, г. Шымкент

Болезни органов дыхания, несмотря на усилия врачей, родителей, специалистов здравоохранения, сохраняют ведущие позиции в структуре заболеваемости в детском возрасте.

Респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются причиной 20% всех медицинских консультаций. На их долю, особенно в холодное время года, приходится более 80% всех обращений за амбулаторной помощью.

По эпидемиологическим данным, распространенность заболеваний органов дыхания у детей в 6 раз выше, чем у взрослых. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млрд. случаев респираторной инфекции, которая почти всегда сопровождается кашлем. Кашель является самым распространенным симптомом при воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у детей.

Кашель – это рефлекторный процесс, играющий большую роль в самоочищении дыхательных путей, как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада).

Для рациональной терапии кашля у больных острыми респираторными заболеваниями с поражением верхних, нижних дыхательных путей с выраженным кашлем и при обострениях хронических воспалительных болезней бронхов и легких ведется поиск полифункциональных препаратов, которые

влияют на ранние фазы воспаления и обладали бы противомикробной, противовоспалительной, секреторной и бронхолитической активностью.

До настоящего времени в арсенале педиатров было только 2 группы медикаментов с доказанным противовоспалительным действием: НПВС и ГКС. Использование этих препаратов у детей не всегда оправдано в связи с системным действием и нежелательными реакциями.

В патогенетической терапии заболеваний органов дыхания, в том числе протекающих с бронхообструкцией, в настоящее время важное место отводится фенспириду, противовоспалительное действие которого направлено на все фазы воспалительного процесса и эффективно главным образом в отношении слизистой оболочки дыхательных путей. По своему химическому строению, фармакологическим свойствам фенспирид, противовоспалительный препарат, не является ни стерои-

дом, ни «классическим» нестероидным противовоспалительным средством (НПВС). Противовоспалительный механизм действия фенспирида обусловлен блокированием H_1 -гистаминовых и B_2 -адренергических рецепторов, уменьшением образования лейкотриенов и других медиаторов воспаления, подавлением миграции эффекторных воспалительных клеток и активации клеточных рецепторов. Фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции слизи, гиперреактивности бронхов и обструкции бронхов. Препарат уменьшает проявления бронхиальной обструкции и предупреждает его развитие. Раннее назначение фенспирида, тропного к эпителию дыхательных путей, обеспечивает рациональный контроль над симптомами воспаления, способствует быстрому улучшению клинических проявлений респираторной инфекции, в том числе

Таблица 1. Структура заболеваемости у детей, включенных в обследование

Диагноз	Число обследованных	%	Дошли до конца обследования
Острые и рецидивирующие бронхиты	17	34	17
Острые внебольничные пневмонии	25	50	25
Хроническая пневмония, БЭБ	5	10	5
Бронхиальная астма	3	6	3
Всего	50	100	50

бронхиальной обструкции, уменьшает вероятность развития осложнений.

Эффективность препарата подтверждена многочисленными исследованиями.

Целью нашей работы было изучение эффективности и безопасности препарата Инспирон, сироп 2 мг/мл, 150 мл, производства АО «Галичфарм» (Украина). Исследование проводилось в пульмонологическом отделении областной детской больницы г. Шымкент ЮКО. Всего было обследовано и пролечено 100 детей в возрасте 2–15 лет, которых разделили на две группы методом случайного разделения. В основную группу вошло 50 детей в возрасте от 2-х до 15 лет, из них 22 девочки и 28 мальчиков. Пациенты основной группы в течение 7–10 дней получали препарат Инспирон – в дозе 4 мг/кг в сутки.

В контрольную группу (50 детей) вошли дети от 2-х до 15 лет,

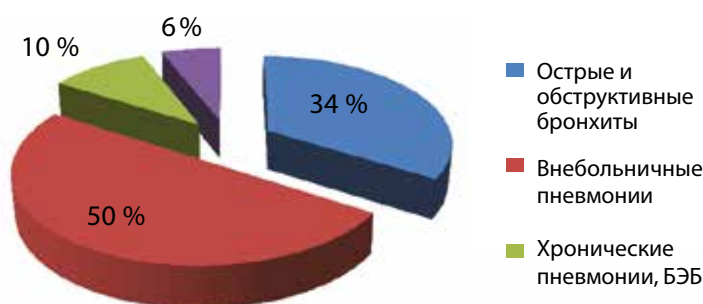


Рисунок 1. Структура заболеваемости детей, включенных в обследование

получавшие мукоактивный препарат – амбробене 7,5% раствор и щелочные ингаляции.

На момент начала исследования всем больным проведены следующие обследования: клинический осмотр, клинический анализ крови, рентгенограмма грудной клетки, бактериологическое исследование мокроты. Эффективность исследуемой терапии включала оценку таких симптомов, как тяжесть и характер кашля, улучшение откашливания, данные аускультации легких,

характер мокроты и наличие нежелательных явлений. Длительность и характер кашля, объем выделяемой мокроты, и характер мокроты определяли субъективно на основании жалоб больного и его родителей и оценивали по балльной шкале.

Продолжительность курса составляла от 7 дней до 10 дней. Инспирон сочетался с приемом антибиотиков, бронхоспазмолитиков (вентолин, беродуал). Оценка состояния осуществлялась на основании следующих параметров:

Таблица 2. Динамика клинических симптомов заболевания у детей из основной/контрольной группы

Осмотр (дни)	1–2	3	5	7–8
Данные аускультации				
Жесткое дыхание	20/25	17/24	11/20	5/12
Сухие хрипы	18/14	11/14	4	–
Влажные хрипы	31/26	30/26	14/18	3/9
Кашель				
Отсутствует	0/0	0/0	32/20	47/35
Незначительный	10/12	5/12	13/12	3/6
Умеренный	26/28	27/26	5/16	0/9
Выраженный	14/10	18/12	0/2	–
Характер мокроты				
Отсутствует	3/4	–	–	–
Слизистая	28/29	15/19	–/4	–/–
Слизисто-гнойная	19/17	9/10	2/5	–/–
Гнойная	–	–	–	–

- ❖ динамика хрипов в легких,
- ❖ характер и кратность кашля,
- ❖ улучшение отхождения мокроты.

Финальное обследование проводилось на 6-й и 8-й дни лечения.

У всех детей, находящихся под наблюдением, отмечался кашель. Физикальные данные в легких соответствовали характеру кашля: при сухом кашле единичные сухие хрипы или отсутствие хрипов в легких, при влажном кашле хрипы в легких

влажные, разнокалиберные. В первые дни заболевания регистрировались симптомы интоксикации: вялость, сонливость, лихорадка, отсутствие аппетита.

На фоне приема препарата Инспирон в основной группе общее самочувствие улучшалось примерно к 3-му дню лечения. В первый день лечения у 80% детей отмечался умеренный и выраженный кашель, который у 56% детей трансформировался во влажный кашель в течение

4-х дней и прекращался у 64% детей на 5–6 день лечения. (В контрольной группе соответственно 52% и 40%.)

У небольшого количества детей (6%) отсутствовало выделение мокроты. Характер мокроты у пациентов обеих групп был слизистый (56%, 58%), либо слизисто-гнойный (38%, 34%). Выделение мокроты прекращалось или значительно уменьшалось на 4–5 день болезни в основной группе, и оставались случаи отделения мокроты в контрольной группе (примерно у 20% пациентов.)

Для определения улучшения отхождения мокроты пациенты были стратифицированы на две группы по возрастному признаку. В обеих подгруппах, получавших Инспирон, отмечалось улучшение откашливания на 2–3 день приема данного препарата.

В подгруппах, получавших Инспирон, у 92% детей наблюдалось улучшение отхождения мокроты на 2–3 день лечения. В подгруппах, получавших Амбробене, улучшение отхождения мокроты на 2–3 день лечения отмечалось только у 79%.

Физикальные изменения в легких исчезали на 5–6-й день наблюдения. При этом более быстрая динамика отмечалась в группе детей, которые принимали Инспирон. На 7-й день наблюдения в основной группе исчезли все симптомы у 88% пациентов, в контрольной группе 64%.

Следует отметить высокий уровень безопасности препарата Инспирон. Всего у 1 ребенка была зарегистрирована аллергическая сыпь, у остальных 49 детей, которые приняли участие в исследовании, нежелательные эффекты не зафиксированы. В целом оценка переносимости Инспирона и плацебо не отличалась.

Таким образом, проведенное клиническое исследование «по изучению эффективности и безопасности лекарственного средства «Инспирон» (фенспирид гидрохлорид), сироп 2 мг/мл, 150 мл, производства АО «Галичфарм» (Украина), продемонстрировало хорошую эффек-

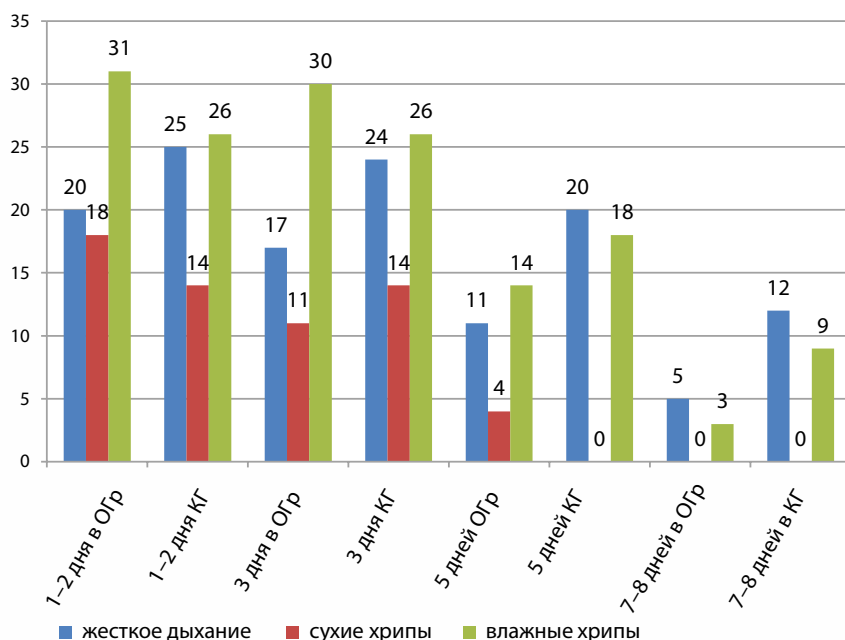


Рисунок 2. Динамика клинических симптомов заболевания у детей из основной/контрольной группы по данным аускультации

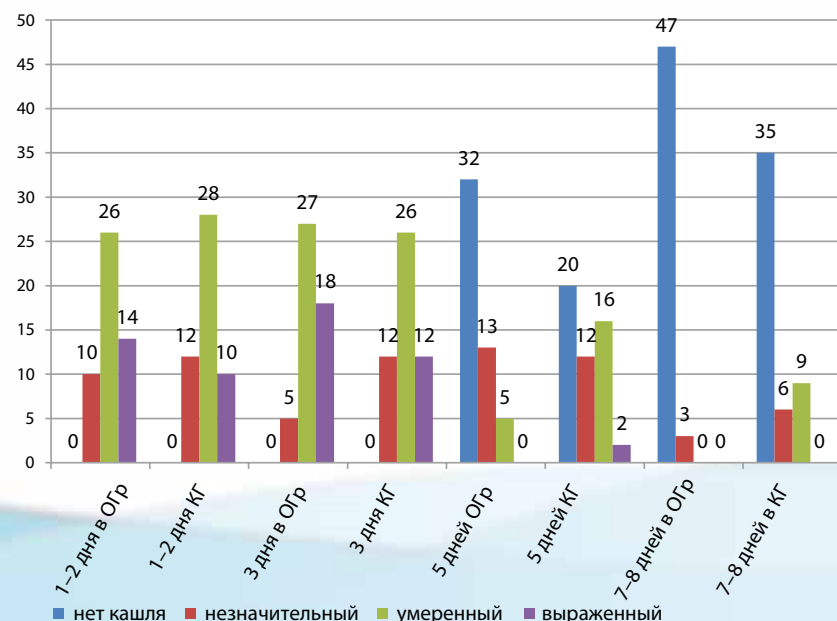


Рисунок 3. Динамика клинических симптомов заболевания у детей из основной/контрольной группы по характеру кашля



ИНСПИРОН

ДЫШИ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ

Показания к применению

- лечение острых и хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и дыхательных путей (отит, синусит, ринит, ринофарингит, трахеит, ринотрахеобронхит, бронхит), в составе комплексной терапии бронхиальной астмы
- сезонный и круглогодичный аллергический ринит и другие проявления аллергии со стороны респираторной системы и ЛОР-органов
- корь, грипп
- симптоматическое лечение коклюша.

Способ применения и дозы

Для перорального применения. Применяют перед приемом пищи, предварительно взболтав содержимое флакона. Суточную дозу препарата следует разделить на 2-3 приема.

Детям в возрасте от 2-х лет до 14 лет рекомендованная суточная доза составляет 4 мг/кг массы тела. Препарат можно добавлять в бутылочку с детским питанием.

Рекомендованная суточная доза для детей с массой тела до 10 кг – 10-20 мл сиропа (2-4 чайные ложки), для детей с массой тела 10-45 кг – 30-90 мл сиропа (2-6 столовых ложек).

Для взрослых и детей старше 14 лет целесообразным является применение таблетированных лекарственных средств фенспирида.

Суточная доза. Обычная рекомендованная терапевтическая доза для лечения хронических воспалительных процессов составляет 2 таблетки в сутки (утром и вечером).

Для усиления эффекта и /или в случае острых заболеваний – 3 таблетки в сутки (утром, днем и вечером)

Курс лечения. Продолжительность лечения определяется врачом и зависит от показания для применения и протекания заболевания. Минимальный курс лечения острых состояний – 7-10 дней, хронических состояний – 2-6 месяцев.

Побочные действия

Обычно Инспирон хорошо переносится.

Возможные побочные реакции:

- расстройства пищеварения, тошнота, рвота, боль в желудке
- очень редко – эритема, сыпь, крапивница, фиксированная пигментная эритема, отек Квинке
- в единичных случаях – синусовая тахикардия, которая исчезает при снижении дозы
- сонливость.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фенспириду гидрохлориду или к другим компонентам препарата
- врожденная непереносимость фруктозы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, дефицит сахаразы
- беременность, период кормления грудью
- детский возраст до 2-х лет.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется комбинировать с седативными препаратами и алкоголем.

Особые указания

В состав препарата входит сахар (3 г в одной чайной ложке), поэтому необходимо придерживаться осторожности при применении Инспирона у пациентов, которые находятся на диете с низким содержанием

ем сахара, а также при наличии сахарного диабета. Инспирон следует применять с осторожностью пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Лечение препаратом не заменяет антибиотикотерапию. Перед употреблением взболтать.

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

Поскольку препарат может вызывать сонливость, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортом и в работе с другими механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Лекарственная форма

Сироп 2 мг/мл, 150 мл

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с пролонгированным высвобождением, 80мг

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:

Представительство корпорации «Артериум» в Республике Казахстан 050060, г. Алматы, проспект Аль-Фараби д. 97, 3 подъезд, офис «54»
Тел/факс: 8 (727) 315-82-09; 8 (727) 315-82-10;
E-mail: office@arterium.kz

Перед назначением и применением изучите инструкцию.

РК-ЛС-5 №019159 от 15 августа 2012 года

РК-ЛС-5 №019880 от 13 мая 2013 года

Разрешение №4389 от 11.11.2013 до 15.08.2017

Таблица 3. Улучшение отхождения мокроты

Группы	2 день	3 день	4 день
Группа 1–5 лет, получающая Инспирон (30)	18	27	30
Группа 1–5 лет, получающая Амбробене (27)	14	20	21
Группа 6–15 лет, получающая Инспирон (20)	15	19	20
Группа 6–15 лет, получающая Амбробене (23)	13	18	19

тивность и безопасность в лечении пациентов с заболеваниями органов дыхания и кашлем. Важно, что уменьшение выраженности симптомов заболевания наблюдалось на фоне практически полного отсутствия побочных эффектов.

Применение Инспирона при заболеваниях органов дыхания позволяет быстро и эффективно снизить степень выраженности типичных симптомов, улучшить самочувствие пациентов и препятствует развитию осложнений.

Выводы

Инспирон (фенспирид) эффективно снижает выраженность кашля, улучшает дренажную функцию, способствует более легкому отхождению мокроты.

Инспирон (фенспирид) в рекомендуемой дозе 4 мг/кг в сутки хорошо переносится и сочетается с другими лекарственными средствами.

Максимальный эффект от препарата достигается на 2–3-й день приема (значительное уменьшение кашля, быстрая трансформация сухого кашля во влажный кашель, улучшение отхождения мокроты).

Инспирон (фенспирид) рекомендуется для широкого клинического применения, как для стационарного, так и для амбулаторного лечения детей с бронхолегочными заболеваниями.

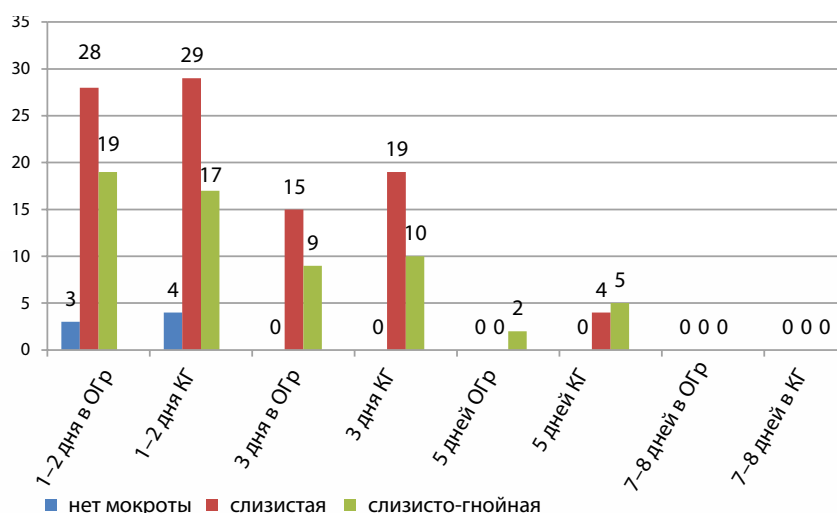


Рисунок 4. Динамика клинических симптомов заболевания у детей из основной/контрольной группы по характеру мокроты

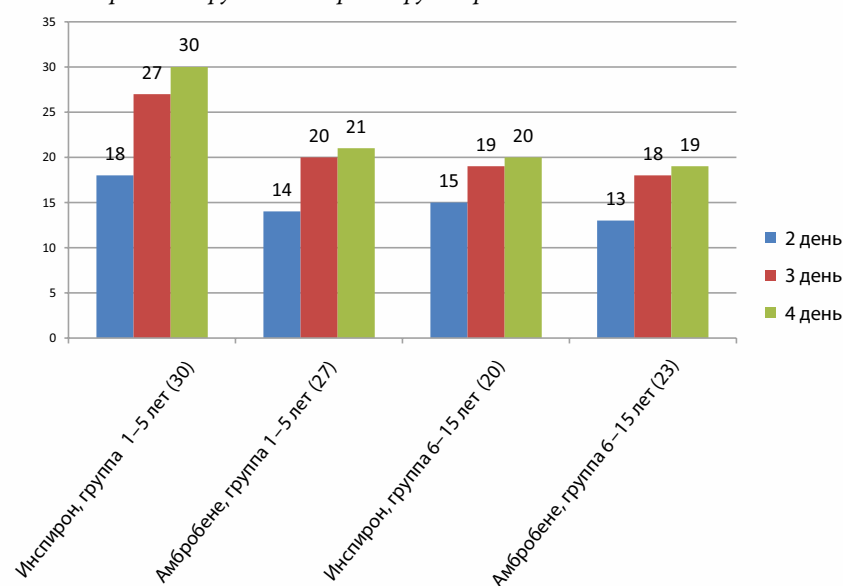


Рисунок 5.

Список литературы

1. Блохин Б.М. Заболевания органов дыхания у детей. Москва 2007. 237 с.
2. Стриж В.О., Костромина В.П. Острый бронхит у детей: современные аспекты противовоспалительной терапии. «Современная педиатрия». №1(29), 2010. С. 2–7.
3. Геппе Н.А. Воспаление при респираторных инфекциях у детей – мишень воздействия фенспирида. «Педиатрия». №3, 2008.
4. Овсянникова Е.М., Глухарева Н.С. Эффективность и безопасность применения Эреспала (фенспирида гидрохлорида) при лечении острых респираторных инфекций у детей с первых месяцев жизни. «Педиатрия». №1, 2009. С. 101–103.

Папулезный акродерматит детей, или синдром Джанотти–Крости



ФМБА России
Федеральное Медико-Биологическое Агентство

Григорьев Д.В.

Федеральное медико-биологическое агентство России, г. Москва

В 1955 г. Джанотти описал заболевание, характеризующееся лимфаденопатией, безжелтушным гепатитом и красной папулезной сыпью, симметрично рассредоточенной на лице, ягодицах и конечностях. Он полагал, что эта болезнь вызывается вирусом, и назвал ее «папулезный акродерматит детей». В последующих сообщениях в конце 1950-х гг. использовался эпоним «синдром Джанотти–Крости». В 1970 г. Джанотти и независимая группа педиатров подтвердили инфекционное происхождение этого состояния с помощью выявления австралийского антигена (поверхностный антиген гепатита В) у своих пациентов. Они считали, что папулезный акродерматит детей является специфическим проявлением вирусной инфекции – гепатита В. В более поздних сообщениях из различных стран на первый план вышло сходное заболевание, не связанное с вирусной инфекцией – гепатитом В. Джанотти считал, что эти случаи являются иным заболеванием, которое клинически отличалось от папулезного акродерматита детей. Он ввел термин «папуловезикулярный локализованный на конечностях синдром»; для случаев, не связанных с гепатитом В.

Капуто и соавт. сделали критический обзор 69 случаев папулезного акродерматита детей и 239 случаев папуловезикулярного локализованного на конечностях синдрома, чтобы определить, можно ли оба синдрома различать клинически, как предложил Джанотти. Эти авторы были не в состоянии клинически распознать случаи, вызванные вирусом гепатита В, и случаи, вызванные другими вирусами. Они сделали вывод, что клинические различия обусловлены индивидуальной реакцией на вирус, а не его типом. Они предложили, чтобы термины «папулезный акродерматит детей» и «папуловезикулярный локализованный на конечностях

синдром» были заменены на термин «синдром Джанотти–Крости», охватывающий все вирусиндуцированные папулезные и папуловезикулярные высыпания, которые симметрично распределяются на акральных участках (лице, ягодицах, наружной поверхности конечностей).

Эпидемиология

Не имеется данных об участии генетических факторов в развитии папулезного акродерматита. Капуто и соавт. в обзоре 308 случаев заболевания обнаружили незначительное преобладание лиц мужского пола и определили средний возраст начала заболевания – 2 года (6 мес.–14 лет).

Большинство проявлений акродерматита наблюдалось в осенние и зимние месяцы. Сообщалось о заболевании у взрослых. Большинство случаев, связанных с гепатитом В, описано в Италии и Японии. Другие страны сообщают об участии в развитии заболевания других вирусов, особенно вируса Эпштейна–Барр в Северной Америке.

Анамнез заболевания

У пациентов наблюдается развивающаяся сыпь на лице, ягодицах и конечностях. Эта сыпь может сопровождаться зудом и не предваряться или сопровождаться симптомами и признаками вирусного заболевания.

Физикальное обследование

Синдром Джанотти-Крости характеризуется мономорфной папулезной или папуловезикулярной сыпью, рассредоточиваемой на лице (рис. 1), ягодицах и конечностях (рис. 2, 3). Туловище часто (но не всегда) остается чистым. Были сообщения о наличии синдрома Джанотти-Крости, связанного с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн-Барр, проявления которого отмечались только на лице. Отдельные папулы или папуловезикулы плотные, куполообразные и имеют размер от 1 до 5 мм в диаметре. Папулы могут «кебнеризироваться» (т.е. при папулезном акродерматите детей наблюдается феномен Кебнера) в местах травм и сливаться над локтями и коленями, образуя бляшки различного размера. Хотя в типичных случаях папулы имеют розовый или красный цвет, в некоторых случаях они могут быть телесного цвета или пурпурные. Сыпь может начинаться на лице, ягодицах или конечностях и распространяться на протяжении 7-дневного периода, поражая дополнительные участки. Распространено частичное проявление болезни без поражения лица и/или ягодиц. Сыпь обычно бессимптомна, но может сопровождаться зудом в отдельных случаях. Разрешение высыпаний может занимать от 2 до 8 нед.

Общий осмотр может выявить признаки причинной вирусной инфекции: лихорадку, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, язвы на слизистой оболочке полости рта, фарингит и признаки поражения респираторного тракта. Лимфаденопатия и спленомегалия неспецифичны для случаев, связанных с гепатитом В.

Данные лабораторных исследований

Случаи, не связанные с инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, обычно не имеют специфических лабораторных показателей за исключением идентификации вируса с помощью культурального метода, иммунофлуоресценции, полимеразной цепной реакции и/или серологии. Лимфопения или лимфоцитоз часто наблюдаются в качестве неспецифического

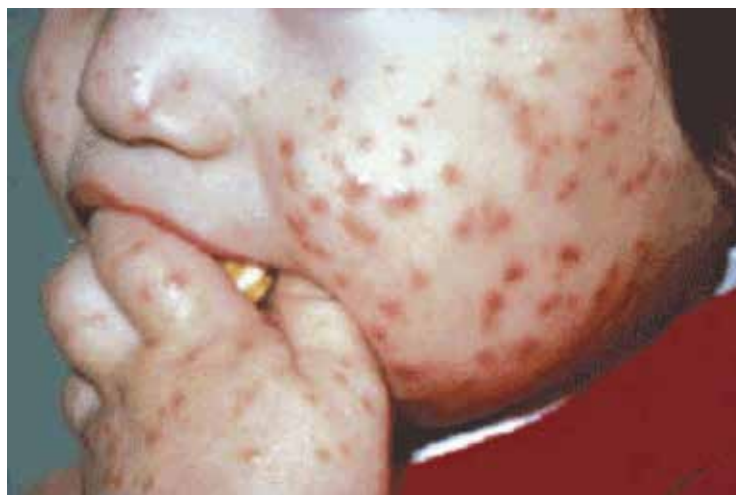


Рисунок 1. Синдром Джанотти-Крости. Мономорфная папулезная сыпь на лице



Рисунок 2. Синдром Джанотти-Крости. Мономорфные папулы на нижних конечностях ребенка



Рисунок 3. Синдром Джанотти-Крости. Мономорфные папулы на руке того же пациента

ответа на вирусную инфекцию. Хотя отклоняющиеся от нормы тесты на функцию печени являются постоянным признаком случаев, связанных с гепатитом В, они могут

наблюдаться в случаях, не связанных с гепатитом В (например, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр). Большинство случаев синдрома Джанотти-Крости, свя-

занного с гепатитом В в Южной Европе и Японии, вызваны подтипом гепатита В, обозначаемым «ayw»; в Корее – подтипом «adr». Пациентов с факторами риска гепатита В необходимо обследовать на этот вирус при первичном обращении.

Патофизиология и гистогенез

Синдром Джанотти-Крости рассматривают как самокупирующийся ответ кожи на различные инфекции. Он может развиваться из-за нижеперечисленных инфекций: вируса гепатита В, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, ротавируса, парвовируса В19, вируса Коксаки А-16, респираторного синцитиального вируса, энтеровируса, экховируса, аденовируса, полиовируса, вируса краснухи, вируса парагриппа, герпес-вируса человека 1 и 6 типов и вируса иммунодефицита человека. Кроме того, сообщалось, что синдром Джанотти-Крости являлся следствием иммунизации, включающей дифтерию – коклюш, корь – эпидемический паротит – краснуху, грипп, полиомиелит, комбинацию дифтерия – коклюш – столбняк – полиомиелит – гемофильная палочка В, гепатит В, корь – гепатит В и БЦЖ. Последние сообщения описали высыпание, подобное синдрому Джанотти-Крости, из-за инфекции *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, β-гемолитического стрептококка группы А и *Neisseria meningitidis*. Подобно другим вирусным экзантемам, первоначальная стадия синдрома – гематогенная диссеминация причинного вируса в кожу. Последующий иммунный

ответ на вирус вызывает воспалительную реакцию в кожных структурах (эпидермис, сосуды кожи), которая порождает сыпь. Высказано предположение, что это вирус-индуцированная реакция гиперчувствительности IV типа.

Возможно, что отложение иммунных комплексов в кровеносных сосудах кожи может быть причиной развития сыпи в индуцированных гепатитом В случаях.

Гистологические данные

Гистологическая картина синдрома Джанотти-Крости неспецифична. В эпидермисе отмечаются небольшой акантоз, очаговый паракератоз и очаговый спонгиоз. Сосочковый слой дермы умеренно отекает, с поверхностным лимфогистиоцитарным инфильтратом, который обычно периваскулярный, но может быть полосовидным. Иногда может наблюдаться явный лимфоцитарный васкулит с экстравазацией эритроцитов.

Иммунохимические красители выявили, что в воспалительном инфильтрате преобладают CD4+ Т-лимфоциты, около 20% – CD8+ Т-лимфоцитов. Также в эпидермисе повышено количество клеток Лангерганса.

Диагноз

Chuh предложил диагностические критерии синдрома Джанотти-Крости. Положительные клинические признаки включают в себя:

- ❖ мономорфные, куполообразные, розово-бурого цвета папулы или папуловезикулы от 1 до 10 мм в диаметре;

- ❖ любые 3 или все 4 поражаемые области: лицо, ягодицы, предплечья и разгибательные поверхности ног;
- ❖ симметрия;
- ❖ продолжительность по крайней мере 10 дней.

Отрицательные клинические признаки:

- ❖ распространенные очаги на туловище;
- ❖ шелушение очагов поражения.

Дифференциальный диагноз

Классический синдром Джанотти-Крости редко путают с другими заболеваниями кожи, однако диагноз возможен при условии осведомленности врача о клинической картине такой патологии. В случае присутствия пурпурных очагов поражения их необходимо отличать от септицемии, лихеноидного парapsориаза, пурпуры Шенлейна-Геноха и, при наличии лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, от лангергансоцитоза. Биопсия кожи и соответствующие микробиологические исследования позволяют различить эти заболевания.

Лечение и прогноз

Для синдрома Джанотти-Крости не существует специфического лечения. Симптоматическая терапия может включать топические стероиды и антигистаминные средства при сильном зуде. Прогноз выздоровления – благоприятный. Во многих случаях единственное, что нужно, – это уверить родителей в самопроизвольном выздоровлении ребенка.

Список литературы

1. Rook's Textbook of dermatology, eighth edition, edited by T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, Ch. Griffiths in four volumes. Wiley-Blackwell, 2010.
2. Lever's Histopathology of the Skin, 9th edition Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B.L., Murphy G.F. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
3. Nelson Textbook of Pediatrics 18th Kliegman Elsevier, 2007.
4. Dermatology, third edition, 2-volume set, edited by J.L. Bolognia, J.L. Jorizzo, J.V. Schaffer. Elsevier, 2012.
5. Pediatric dermatology, fourth edition, 2-volume set, edited by L.A. Schachner, R.C. Hansen. Mosby, 2011.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 3/2014
www.rmj.ru

Кашель у детей



Исаева В.С.¹, Титков К.В.², Ерошенко Е.А.², Сахарова Е.С.³

¹ Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф. Филатова

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

³ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава, г. Москва

Кашель – одна из наиболее частых причин обращения к педиатру. Чаще всего основной причиной кашля у детей являются острые респираторные инфекции (ОРИ), но также он может быть симптомом ряда болезней неинфекционной природы, возникать на фоне применения некоторых лекарственных препаратов или вследствие попадания инородных тел в дыхательные пути. Детальное обследование и дифференциальный подход к диагностике являются определяющими при выборе методики лечения кашля, позволяют добиться положительного эффекта в максимально короткие сроки и избежать необоснованного назначения лекарственных препаратов.

В обзоре приводятся основные причины кашля, представлена схема терапии кашля у детей.

Кашель является защитной реакцией организма, направленной на освобождение дыхательных путей от слизи, мокроты, микроорганизмов и инородных тел.

Кашлевой рефлекс возникает как произвольно, так и рефлекторно при раздражении нервных окончаний языкоглоточного, тройничного, верхнего гортанного, возвратно-гортанного, блуждающего и спинномозговых нервов, расположенных в так называемых рефлек-

согенных зонах слизистой оболочки воздухоносных путей наружного слухового прохода висцеральной плевры и диафрагмы. Раздражение соответствующих рецепторов коллатерально активирует кашлевой центр, локализованный в продолговатом мозге. В педиатрической практике кашель является одной из основных причин обращения к специалистам различного профиля: педиатрам, оториноларингологам, пульмонологам, аллергологам

и др. [1]. Хотя основной его причиной являются острые респираторные болезни, кашель может быть симптомом ряда болезней неинфекционной природы, а также возникать на фоне применения некоторых лекарственных препаратов или вследствие попадания инородных тел в дыхательные пути [1, 2].

Причины кашля

Основные причины кашля представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные причины кашля

Локализация поражения	Причина	Механизм
Органы дыхания	Острые и хронические инфекции органов дыхания (в т.ч. ринит, синусит, фарингит, ларингит, трахеит, эпиглоттит)	Отек слизистой Повреждающее/раздражающее действие микробных токсинов на рефлексогенные зоны и кашлевой центр Гиперпродукция слизи, раздражающей рефлексогенные зоны верхних дыхательных путей
	Хронические бронхолегочные болезни (в т.ч. бронхиальная астма, муковисцидоз)	Раздражающее действие слизи на фоне ее гиперпродукции Отек слизистой оболочки Атрофические изменения слизистой оболочки с повреждением нервных окончаний
	Инородное тело в дыхательных путях	Раздражающее действие инородного тела При длительном нахождении инородного тела раздражающее действие гранулемы или экссудата

Органы дыхания	Новообразования (чаще папилломы голосовых связок)		Раздражающее действие
	Трахеопищеводные свищи		Раздражающее действие пищи или слюны, попадающей в дыхательные пути
	Синдром прорезывания зубов		Раздражающее действие слюны вследствие гиперсаливации
	Туберкулез		Раздражающее действие туберкулезных грануляций Формирование лимфобронхиального свища
	Плеврит		Раздражение рефлексогенных зон висцеральной плевры
ЛОР-органы	Отит		Раздражение рецепторов слизистой оболочки среднего и внутреннего уха вследствие повышения давления в полости среднего уха, нарушения оттока из полости среднего уха Раздражение рецепторов наружного слухового прохода
	Гипертрофия глоточных, небных миндалин		Раздражение рефлексогенных зон тканью гипертрофированных миндалин Раздражение задней стенки глотки слизью при хроническом воспалительном процессе
Сердечно-сосудистая система	Пороки сердца/сосудов		Нарушения циркуляции в малом круге кровообращения Отек легкого/сдавление или раздражающее действие аномально расположенного сосуда на трахею и бронхи
	Перикардит		Раздражение рефлексогенных зон перикарда
Желудочно-кишечный тракт	Дисфагия; желудочно-пищеводный рефлюкс		Раздражающее действие пищи или слюны, попадающей в дыхательные пути
Нервная система	Нарушения иннервации ротоглотки		Нарушение акта глотания с попаданием пищи и слюны в дыхательные пути
	Тикозные гиперкинезы		Непроизвольные сокращения мышц, участвующих в кашлевом акте
	Нейрогенный кашель (при неврозоподобных состояниях, так называемые «покашливания»)		Различные психоэмоциональные нарушения
Иммунная система	Аллергические болезни		Отек слизистой оболочки дыхательных путей, избыточное образование слизи, гиперсекреция медиаторов воспаления клетками иммунной системы (в т.ч. брадикинина), оказывающих раздражающее действие на кашлевые рецепторы
Другие	Глистные инвазии (чаще всего аскариды)		Миграция личинок паразита через дыхательные пути
	Побочное действие лекарственных препаратов	Ингибиторы АПФ	Повышение концентрации брадикинина, повышение чувствительности бронхиальных рецепторов
		Порошковые ингаляторы	Прямое раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей
	Химические агенты, табачный дым		Прямое раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей

Учитывая чрезвычайное многообразие причин кашля, основополагающим фактором при подборе его лечения является проведение дифференциальной диагностики и определение наиболее вероятной причины кашля.

Диагностика

Обследование детей с кашлем должно включать следующие этапы:

1. Сбор анамнеза: это один из наиболее важных этапов постановки диагноза. Необходимо выяснить:

- ❖ как давно появился кашель;
- ❖ предшествовала ли ему инфекция дыхательных путей;
- ❖ когда усиливается кашель;
- ❖ имеются ли сезонные обострения или обострения, вызванные контактом с различными агентами/животными;
- ❖ бывают ли приступы удушья;
- ❖ имеются ли выделения из носа или рта, в т.ч. синдром «мокрой подушки», как признак рефлюксной болезни;
- ❖ имеются ли срыгивания, приступы кашля во время кормления;
- ❖ если отходит мокрота, какого она цвета;
- ❖ имелись ли признаки нарушения кровообращения (цианоз, резкая бледность, одышка);
- ❖ лекарственный анамнез;
- ❖ история вакцинации ребенка (в т.ч. против коклюша), оценка динамики туберкулиновых проб;
- ❖ особенности быта ребенка (домашние животные, в т.ч. птицы, как источника орнитоза, наличие в детской ковров, ворсистых покрытий, мягких игрушек и пр.
- ❖ имеются ли у родственников и лиц, проживающих с ребенком, кашель, болезни

дыхательной системы или инфекционные болезни.

2. Клинический осмотр и физикальное обследование.

К сожалению, ряд врачей пренебрегает проведением полного осмотра ребенка с оценкой состояния кожных покровов, ЛОР-органов, перкуссии грудной клетки, пальпации органов брюшной полости.

2.1. При осмотре следует обращать внимание на:

- ❖ форму грудной клетки и характер ее экскурсии;
- ❖ наличие признаков сердечной недостаточности;
- ❖ изменение лимфатических узлов;
- ❖ изменения слизистой оболочки ротоглотки и миндалин.

2.2. Аускультация является одним из основных методов физикального обследования и должна проводиться у всех детей с кашлем регулярно.

3. Лабораторные исследования включают:

- ❖ клинический анализ периферической крови;
- ❖ исследование крови на наличие специфических антител к возбудителям коклюша и других инфекций (в т.ч. хламидии, микоплазмы).

При подозрении на аллергическую природу кашля определяется уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови.

4. Рентгенография грудной клетки

позволяет выявить некоторые признаки возможных причин кашля:

- ❖ объемные образования;
- ❖ увеличение прикорневых лимфоузлов;
- ❖ туберкулез легких;
- ❖ пневмоторакс;
- ❖ бронхоэктазы;
- ❖ аномалии развития бронхов и легких.

Обязательным показанием для проведения рентгеногра-

фии является подозрение на пневмоторакс, трахеопищеводный свищ, а также затяжной кашель, плохо поддающийся терапии, кровохарканье.

5. Ультразвуковое исследование верхнечелюстных пазух и рентгенография околоносовых пазух носа проводится при подозрении на синуситы и гайморитомидиты.

6. Анализ показателей функции внешнего дыхания является обязательным при подозрении на обструктивные болезни, в т.ч. бронхиальную астму. При ремиссии показатели внешнего дыхания могут быть в норме.

7. Исследование мокроты позволяет определить этиологию процесса, а также оценить чувствительность возбудителя при подборе антибактериальной терапии.

8. Бронхоскопия. У детей этот метод используется редко. Однако он необходим при ряде состояний, в т.ч. для исключения новообразований и инородных тел.

Лечение кашля

Довольно часто в амбулаторной практике назначение противокашлевых препаратов не учитывает этиологии процесса, а длительный кашель нередко становится причиной необоснованного назначения антибактериальной терапии.

По данным ряда исследований [3, 4], в европейских странах назначение антибактериальной терапии у детей с болезнями органов дыхания не имело показаний в 70–80% случаев, в США эта цифра составляет 60–65%. В России не проводилось масштабных исследований по данной проблеме. Тем не менее, по предварительной оценке, не менее 50% назначений антибактериальных препаратов детям с болезнями органов дыхания необоснованны [5].

Лечение кашля зависит от клинической картины. Оно должно быть комплексным и начинаться с выявления вызвавшей его причины и ее устранения [1, 4]:

При отсутствии симптомов инфекционно-воспалительных болезней нижних дыхательных путей, которые могли явиться причиной кашля, целесообразно:

- ❖ начать терапию имеющегося ринита, риносинусита, желудочно-пищеводного рефлюкса и т.п.;
- ❖ ограничить действие раздражающих факторов (сухой воздух, табачный дым и др.).

При избыточном слизиобразовании у пациентов с ринитами или риносинуситами необходимо применение растворов и спреев для ухода за полостью носа на основе раствора хлорида натрия или морской воды.

Если наиболее вероятной причиной кашля являются лекарственные средства, то, по возможности, проводят коррекцию дозы препарата или его замену. Применение разогревающих бальзамов и мазей, как средств отвлекающей терапии, следует назначать только в случае, если риск аллергических реакций не превышает ожидаемого эффекта от такой терапии.

Для улучшения дренажной функции воздухоносных путей можно рекомендовать постуральный дренаж с обучением родителей, которые могут проводить его самостоятельно.

Специалист должен помнить, что длительный кашель на фоне или вскоре после перенесенной ОРИ может быть обусловлен не только и не столько персистенцией инфекции, но и гиперактивностью бронхов вследствие повреждения слизистой оболочки дыхательных путей и повышения чувствительности кашлевых рецепторов, расположенных в ней. Такая гиперактивность может сохраняться до нескольких недель после перенесенных ра-

нее вирусных или бактериальных инфекций. Чаще всего кашель в этом случае возникает на фоне физической активности или при форсированном дыхании.

При подозрении на развитие инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях (на основании данных анамнеза и клинического осмотра) следует начать лекарственную терапию кашля.

Основными целями лекарственной терапии при кашле являются:

- ❖ восстановление проходимости дыхательных путей (что особенно важно при бронхообструкции);
- ❖ нормализация дренажной функции бронхов и восстановление адекватного мукоцилиарного транспорта;
- ❖ этиотропная противовоспалительная терапия.

Все препараты, применяемые при кашле, можно разделить на 2 основные группы: **противокашлевые** (подавляющие кашель) и **экспекторанты** (отхаркивающие).

Мы сознательно не включаем в эту группу бронхолитики, т.к. препараты этой группы имеют четкие показания к применению и не должны широко использоваться у детей с кашлем.

Антибактериальная терапия при кашле показана только в том случае, если доказана бактериальная этиология процесса. Профилактическое назначение антибиотиков при ОРИ увеличивает риск их нежелательных эффектов, не повышая при этом эффективности терапии [1, 5, 6]

Противокашлевые препараты

Механизм их действия заключается в подавлении кашлевого рефлекса. Терапевтический эффект достигается за счет снижения чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева или в результате угнетения кашлевого центра.

Показаниями к назначению таких препаратов является сухой кашель, приводящий к нарушению сна и нормального питания ребенка, в т.ч. кашель при коклюше, в послеоперационном периоде, эмфиземе легких. Препараты из данной группы используют при подготовке пациентов к бронхографии и бронхоскопии.

Противопоказаниями к назначению препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, являются: гиперсекреция слизи при любых болезнях верхних и нижних дыхательных путей; состояния, сопровождающиеся обильным отделением мокроты, легочное кровотечение, бронхообструктивный синдром; первые сутки после ингаляционного наркоза; хронические обструктивные болезни легких.

По механизму действия препараты данной группы разделяют:

- ❖ на наркотические (морфин, этилморфин, кодеин и их производные), которые снижают возбудимость кашлевого центра, при этом обладают следующими свойствами:
- ❖ угнетают дыхательный центр;
- ❖ обладают снотворным эффектом;
- ❖ вызывают атонию кишечника;
- ❖ вызывают привыкание;
- ❖ ненаркотические препараты (бутамират, глауцин). Они снижают возбудимость кашлевого центра. Но при этом:
- ❖ не угнетают дыхательный центр;
- ❖ не нарушают моторику кишечника;
- ❖ не вызывают привыкания и сонливости;
- ❖ оказывают спазмолитическое действие;
- ❖ препараты периферического действия (лидокаин, преноксдиазин);
- ❖ снижают чувствительность кашлевых рецепторов или блокируют афферентные

- ❖ оказывают бронхолитическое действие;
- ❖ оказывают местноанестезирующее действие.

Препараты из группы наркотических противокашлевых средств не применяются в детской практике для лечения кашля.

Экспекторанты. Механизм действия связан с изменением реологических свойств мокроты. Показаниями к назначению данных препаратов являются: непродуктивный кашель при острых и хронических болезнях дыхательных путей (бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, ателектазы легких, синусит, трахеит, пневмония, бронхиальная астма и др.); муковисцидоз; подготовка к бронхографии; кашель в послеоперационном периоде (но не в первые сутки после операции).

Экспекторанты противопоказаны при легочных кровотечениях. Их нельзя комбинировать с противокашлевыми препаратами. Эти препараты не должны применяться непосредственно или незадолго до сна, т.к. эффект от препарата может усиливать кашель во время сна за счет увеличения текучести мокроты. С осторожностью препараты должны применяться при обострении гастритов, гастродуоденитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

По механизму действия препараты этой группы разделяют:

- ❖ на муколитики (протеолитические ферменты: трипсин, стрептокиназа, рибонуклеаза; ацетилцистеин, карбоцистеин, солодка, алтей). Эти препараты оказывают разжижающее действие на мокроту в результате прямого воздействия активнодействующих компонентов на трахеобронхиальный секрет;
- ❖ мукокинетики (амброксол, гвайфенезин, растительные препараты, ментол, термоп-

сис). Они активируют процессы мукоцилиарного клиренса за счет стимуляции работы ресничек мерцательного эпителия бронхов;

- ❖ мукорегуляторы (амброксол, бромгексин, стероидные гормоны, ментол, фиалка трехцветная) изменяют активность слизиобразующих желез респираторного тракта.

Одной из главных задач, стоящих перед врачом при назначении противокашлевой терапии, является выбор средств, позволяющих максимально эффективно воздействовать на основные звенья патогенеза с учетом этиологии процесса. Это возможно при назначении комплексных препаратов с компонентами, воздействующими сразу на несколько патогенетических механизмов.

В первом случае комбинация различных препаратов может увеличивать риск нежелательных эффектов, обусловленный взаимодействием как основных компонентов, так и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Хотя возможность комбинировать препараты позволяет осуществлять ступенчатую терапию по мере изменения состояния больного, например при переходе кашля из сухого во влажный. Комбинированные препараты оказывают комплексное воздействие, снижая риск ошибки при выборе дозы или очередности приема лекарственного средства.

Немаловажным при выборе лекарственного препарата в педиатрической практике является его безопасность.

Учитывая вышесказанное, особый интерес при лечении кашля представляют препараты растительного происхождения. Эти средства традиционно применялись в лечении бронхолегочных болезней и болезней ЛОР-органов и доказали свою эффективность. Родители охотнее доверяют растительным препаратам, считая их более безо-

пасными, поэтому точно следуют назначениям врача. Один из таких препаратов – **Линкас сироп**. В его состав входят экстракты лекарственных растений: Адхатоды сосудистой листьев, Солодки голой корней, Перца длинного плодов и корней, Фиалки душистой цветков, Иссопа лекарственного листьев, Калгана большого корневищ, Кордии широколистной плодов, Алтея лекарственного плодов, Зизифуса обыкновенного плодов, Оносмы прицветниковой листьев.

Препарат рекомендуется при воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой; при фарингите, трахеите, бронхите, и может применяться у детей, начиная с 6 месяцев.

Отхаркивающие свойства препарата обусловлены умеренным раздражающим действием на рецепторы бронхов и желудка, что рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов.

Действующие вещества: алкалоиды, сапонины, эфирные масла и слизи, входящие в состав компонентов препарата, улучшают реологические свойства мокроты, делая ее более жидкой, что способствует лучшему ее отхождению, но при этом существенно не увеличивает объем мокроты.

Кроме того, компоненты препарата повышают активность мерцательного эпителия бронхов, нормализуют мукоцилиарный клиренс.

Важным свойством активных веществ препарата является способность увеличивать содержание сурфактанта легких, блокируя распад и усиливая синтез и его секрецию, а также противоспалительный эффект, способствующий уменьшению отека слизистой оболочки дыхательных путей, в т.ч. носоглотки.

Сироп Линкас назначается детям в возрасте от 6 мес. до 3 лет по 1/2 чайной ложки (2,5 мл) 3 раза в день; от 3 до 8 лет

Таблица 2. Динамика основных симптомов у детей на фоне приема препарата Линкас сироп и Мукалтин

Клинические симптомы	На фоне приема Линкаса (1 группа n=30)			На фоне приема Мукалтина (2 группа n=25)		
	до 1 года жизни n=12	1–2 лет n=10	2–3 лет n=8	до 1 года n=8	1–2 лет n=10	2–3 лет n=7
Уменьшение кашля	5,9±0,46	4,9±0,18	4,2±0,41	5,9±0,68	5,3±0,42	4,7±0,23
Исчезновение мокроты	5,4±0,22	4,1±0,38	3,2±1,01	4,8±0,56	4,8±0,68	4,0±0,34
Нормализация температуры	4,1±0,35	4,2±0,66	3,2±0,68	5,1±0,23	4,75±0,26	5,0±0,21
Нормализация самочувствия	3,8±0,21	3,4±0,28	2,8±0,33	4,8±0,32	4,6±0,23	4,1±0,41

по 1 чайной ложке (5 мл) 3 раза в день, от 8 до 18 лет по 1 чайной ложке (5 мл) 4 раза в день, взрослым – по 2 чайные ложки (10 мл) 3–4 раза в день. Длительность приема – 5–7 дней.

Для оценки клинической эффективности и переносимости препарата Линкас у детей раннего возраста с болезнями органов дыхания проведено рандомизированное открытое исследование. Работа осуществлялась в осенне-зимний период 2004 г. в отделении коррекции недоношенных детей ФГУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 1964 г. и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (1994 г.).

В исследования были включены дети в возрасте от 0 до 3 лет: 30 детей (1 группа) получали сироп Линкас в указанных выше возрастных дозировках; 25 детей (2 группа) получали другое отхаркивающее средство – Мукалтин в таблетках, которое перед приемом родители дробили до состояния порошка.

Среди детей 1 группы было 12 детей до 1 года, из них было 6 недоношенных, из которых 4 в неонатальном периоде перенесли продленную искусствен-

ную вентиляцию легких, и у них были проявления бронхолегочной дисплазии (тенденции к спазму бронхов, гиперпродукции мокроты, снижение местной иммунной защиты); 10 детей от 1 года до 2 лет; 8 детей с 2 до 3 лет.

С учетом поставленной задачи особое внимание было уделено группе детей до 1 года как наиболее уязвимой в плане применения новых лекарственных средств, возможных аллергических реакций и проявления индивидуальной непереносимости. Среди детей у 5 отмечались проявления рахита.

В 1 группе у 5 (16%) из 30 детей имели место признаки атопического дерматита. Дети получали фоновую терапию и гипоаллергенную диету. У всех детей основной диагноз был ОРВИ, у 9 (30%) – проявления бронхита и трахеобронхита. У 10 (30%) детей отмечался выраженный обструктивный синдром, который требовал применения бронхолитических средств (эуфиллин, сальбутамол).

Во вторую группу вошли 25 детей аналогичного возраста. Большинство из них имели диагноз ОРВИ. У 36% отмечались явления бронхита и трахеобронхита. Обструктивный синдром был у 32% детей, атопический дерматит – у 16% детей.

Таким образом, группы были репрезентативны и позволяли сравнивать полученные результаты.

У всех детей наблюдались явления кашля, насморка, гиперемия зева без симптомов бактериальной ангины. В первые дни заболевания регистрировались симптомы интоксикации – гипертермия, сонливость, вялость, отсутствие аппетита.

Динамика основных симптомов у детей на фоне приема препарата Линкас сироп и Мукалтин представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, не отмечено достоверных различий при приеме препарата Линкас сироп и Мукалтин в динамике основных симптомов. Однако были установлены важные тенденции. Так, при приеме препарата Линкас достаточно быстро снижалась температура до нормальных или субфебрильных цифр, улучшалось общее самочувствие, а также быстрее исчезал кашель. Последнее особенно хорошо отслеживается в группе детей более старшего возраста, где явственнее можно оценить наличие и динамику отхождения мокроты по ее количеству.

В клиническом отношении, безусловно, важна динамика отхождения мокроты при приеме муколитических и отхаркивающих средств.

При приеме препарата Линкас сироп на 2–3 день отмечалось усиление кашля и усиление отхождения мокроты. После этого на 4–5 день мокрота исчезала, и значительно уменьшался кашель. При этом, чем ярче были клинические проявления, тем выше была эффективность препарата.

Наиболее важным показателем была частота назначения антибиотиков. Во всех случаях исследования антибиотик не назначался в первый день болезни. Это касалось детей до 1 года жизни, в том числе родившихся недоношенными и имевших бронхолегочную дисплазию как фоновое состояние. Назначение антибиотиков без строгих показаний ухудшает иммунную защиту ребенка и провоцирует повторные заболевания. Поэтому антибиотики назначались только в случае отсутствия эффекта проводимой симптоматической терапии, при нарастании одышки и частоты дыхания, сохранении гипертермии, и ухудшении общего состояния ребенка. Таким образом, показатель частоты назначения антибиотика может служить неким критерием эффективности и противовоспалительного действия предлагаемого препарата.

В данном исследовании в 1-й группе антибиотики были назначены 5 (16%) детям, во 2-й группе 12 (48%) детям ($p < 0,05$).

Таким образом, по мнению исследователей, эффективность препарата в целом отмечалась у 96,6% больных, из них хороший эффект был практически достигнут у 90% детей, эффекта не было лишь у 1 (3%) ребенка. При возрастном делении установлена эффективность, соответствующая всей группе в целом, что указывает на отсутствие существенного различия при использовании препарата у детей до 1 года жизни и старше.

Исследователи не наблюдали ни в одном случае побочных реакций. Однако с учетом состава препарата необходимо предупреждать родителей о возможности возникновения аллергических реакций, которые требуют прекращения лечения.

Заключение

Обследование пациентов с кашлем требует от врача проведения тщательного сбора анамнеза, данных физикального обследования и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Лечение кашля показано только

в тех случаях, когда кашель нарушает дыхательную функцию, влияет на общее состояние больного или когда доказана бактериальная этиология болезни. Стратегия противокашлевой терапии должна учитывать механизмы действия препаратов, удобство их применения, безопасность.

Растительные препараты позволяют уменьшить лекарственную нагрузку на организм ребенка и, в ряде случаев, при применении в начале болезни, избежать назначения антибактериальной терапии.

Назначение препарата Линкас сироп детям эффективно снижает выраженность кашлевого синдрома, улучшает дренажную функцию трахеобронхиального дерева и способствуют отхождению мокроты. Препарат может быть рекомендован для широкого применения у детей раннего возраста как противокашлевое и отхаркивающее лекарственное средство при лечении острых вирусных и бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Кроме того, Линкас хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами, не вызывает сонливости и привыкания.

Список литературы

1. Даниляк И.Г. Кашель: этиология, патофизиология, диагностика, лечение // Пульмонология. 2006; 8 (1): 22.
2. Benich J.J., Carek P.J. Evaluation of the patient with chronic cough // Am. Fam. Physician. 2011; 84 (8): 887–892.
3. General Practice Research Database. URL: <http://www.gprd.com/home/>.
4. Зубкова И.В., Нисевич Л.Л., Ботвиньева В.В. и соавт. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? // Педиатрическая фармакология. 2008; 3:64–71.
5. Таточенко В.К. Респираторные заболевания в педиатрической практике. 2001; 1:3.
6. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2001. С. 12–36.
7. Ramanuja S., Kelkar P.S. The approach to pediatric cough // Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105 (1): 3–8; quiz 9–11, 42.
8. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Arzneimittelforschung. 2006; 56 (9): 652–660.
9. Araz N., Bulbul S. Use of complementary and alternative medicine in a pediatric population in southern Turkey // Clin. Invest Med. 2011; 34 (1): E21–29.
10. Use of herbal medicine in German children – prevalence, indications and motivation // Dtsch. Med. Wochenschr. 2010.
11. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему РМЖ 2003; 11, 1, 49–54.
12. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 2003 г. С. 517–519.
13. Люшенко Н. Неотредактированные статьи. 2014 г.

Линкас



КАШЕЛЬ НЕ ДОЛЖЕН ОМРАЧАТЬ СВЕТЛЫЕ МОМЕНТЫ ЖИЗНИ

ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ
В ПРЕПАРАТАХ СЕРИИ ЛИНКАС, ОБЛАДАЮТ ОТХАРКИВАЮЩИМ,
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ, АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.

ОБЛЕГЧАЮТ КАШЕЛЬ, РАЗЖИЖАЮТ ВЯЗКУЮ МОКРОТУ
И СПОСОБСТВУЮТ ЕЕ ОТХОЖДЕНИЮ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ,
ОКАЗЫВАЯ ОТХАРКИВАЮЩЕЕ, МУКОЛИТИЧЕСКОЕ,
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И УСПОКАИВАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

ЛИНКАС СИРОП

- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ КАШЕЛЕМ С ТРУДНООТДЕЛЯЕМОЙ МОКРОТОЙ;
- ФАРИНГИТ, ТРАХЕИТ, БРОНХИТ.

ЛИНКАС ПЛЮС ЭКСПЕКТОРАНТ

- ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ВЫДЕЛЕНИЕМ ВЯЗКОЙ МОКРОТЫ (БРОНХИТ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ПНЕВМОНИЯ);
- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ (СИНУСИТЫ, ТРАХЕИТЫ), ПРИ КОТОРЫХ НЕОБХОДИМО РАЗЖИЖЕНИЕ СЛИЗИ.

ЛИНКАС ЛОР

- СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ КАШЕЛЕМ И БОЛЬЮ В ГОРЛЕ.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ. ЛИНКАС СИРОП: ВЗРОСЛЫЕ: ПО 2 Ч. Л. 3-4 РАЗА В ДЕНЬ. ДЕТИ: С 6 МЕС. ДО 3 ЛЕТ - ПО 1/2 Ч. Л. (2,5 МЛ) 3 РАЗА В ДЕНЬ; ОТ 3 ДО 8 ЛЕТ - ПО 1 Ч. Л. (5 МЛ) 3 РАЗА В ДЕНЬ; ОТ 8 ДО 18 ЛЕТ - ПО 2 Ч. Л. (10 МЛ) 4 РАЗА В ДЕНЬ. **ЛИНКАС ПЛЮС ЭКСПЕКТОРАНТ:** ВЗРОСЛЫЕ: ПО 1 СТ. Л. (10 МЛ) 3 РАЗА В ДЕНЬ. ДЕТИ (С 6 ДО 18 ЛЕТ): ПО 1 Ч. Л. (5 МЛ) 3 РАЗА В ДЕНЬ. **ЛИНКАС ЛОР:** ВЗРОСЛЫМ: ПО 1 ТАБЛЕТКЕ КАЖДЫЕ 2-3 ЧАСА. МАКСИМАЛЬНАЯ СУТОЧНАЯ ДОЗА - 8 ТАБЛЕТОК. ДЕТАМ С 6-ТИ ЛЕТ: ПО 1 ТАБЛЕТКЕ 4 РАЗА В ДЕНЬ. ПРЕПАРАТ ПРИНИМАЮТ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ. КУРС ЛЕЧЕНИЯ - 5-7 ДНЕЙ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ЛИНКАС СИРОП: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ЭКССУДАТИВНЫЙ ДИАТЕЗ, ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ ДО 6 МЕСЯЦЕВ, БЕРЕМЕННОСТЬ, ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ. **ЛИНКАС ПЛЮС ЭКСПЕКТОРАНТ:** ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ ДО 6 ЛЕТ, НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ФРУКТОЗЫ ИЛИ МАЛЬАБСОРБЦИЯ ГЛЮКОЗЫ-ГАЛАКТОЗЫ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ.

ЛИНКАС ЛОР: ДЕТСКИЙ ВОЗРАСТ ДО 6 ЛЕТ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: БЕЗ РЕЦЕПТА.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ!

РК-АС-5-№005556 от 28.04.2012 г.; РК-АС-5-№011612 от 02.05.2013 г.; РК-АС-5-№009960, РК-АС-5-№009961, РК-АС-5-№009962 от 07.06.2012 г.

Разрешение на рекламу № К295ВВУ00000218 от 06.07.2014 г.

ТОО «ФАРМАЦИЯ ЮНИВЕРСАЛ» Г. АЛМАТЫ, УЛ. ЧАПЛИНА/ХАЛИМУЛЛИНА 71/66, ТЕЛ.: 234-48-53.

Herbion
The Way to Health

Применение Урсосана для лечения синдрома холестаза у детей с онкогематологическими заболеваниями при поражениях печени



Романова О.Н.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск

Одной из важнейших составляющих патогенеза заболеваний печени у больных с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ) является холестаз. Холестаз определяется как уменьшение поступления в двенадцатиперстную кишку желчи вследствие нарушения образования, экскреции или выделения. При наличии холестаза доказано токсическое действие желчных гидрофобных кислот на гепатоциты, эпителии желчных протоков, что приводит к повышенному образованию проколлагена-3-пептазы, перисинусоидального коллагенообразования. В результате происходит образование фиброза, стимулируется освобождение цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и поддерживается апоптоз [2, 4, 5].

Одна из современных концепций холестатических поражений печени предполагает в качестве ключевого патогенетического фактора возможное перераспределение транспортных белков канальцевой мембраны по направлению к базолатеральной мембране [1]. У больных с ОГЗ внутри- и внепеченочный холестаз приводит к недостаточности жирорастворимых витаминов К, Д и Е, что возможно усугубляет остеопороз, дефицит факторов свертывания, нервно-мышечную слабость. Эти состояния у данной категории больных обусловлены также и токсическим действием цитостатических препаратов, антибактериальной терапией. Помимо этого причиной холестаза может быть сам опухолевый процесс, аллогенная трансплантация костного мозга, следствием которой является холестатический вариант хронической болез-

ни трансплантат против хозяина (РТПХ) [1, 6].

Препаратом выбора при холестатических необструктивных состояниях во многих случаях является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – препарат, доказывающий безопасность применения, эффективность в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза [1, 4]. Одним из таких препаратов является **Урсосан (PRO.MED. CS Praha a.s.)**, применение которого в педиатрической практике началось во второй половине 90-х годов и в настоящее время набирает темпы [4]. Препараты УДХК в настоящее время используют как с манифестным, так и с субклиническим холестазом у детей с ОГЗ [2, 4].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения **Урсосана** при лечении холестатического синдрома у детей с ОГЗ при поражениях печени.

Материалы и методы

Исследования проводились с 2001 года по настоящее время на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии. Под наблюдением находилось 36 больных с ОГЗ и поражениями печени различной этиологии в возрасте от 2 лет 8 месяцев до 17 лет (медиана $11,3 \pm 0,74$ лет) мальчиков – 23 (63,9%), девочек – 13 (36,1%). Превалировали больные с острым лимфобластным лейкозом – 17 (47,2%). В зависимости от поражений печени хронический гепатит С (ХГС) составил 11 (30,8%), хронический гепатит В (ХГВ) – 17 (47,2%), хронический гепатит С+В (ХГС+В) – 3 (8,3%), острый гепатит В (ОГВ), вирус Эпштейн-Барр-инфекция (ВЭБ), микст-гепатиты С+В+Д, В+Д и токсический гепатит – по 1 (2,8%) соответственно. Сопутствующая желчекаменная болезнь (ЖКБ), подтвержденная ультразвуковым методом исследования, выявлена у 4 больных. Лечение острых

лейкозов (ОЛЛ, ОМЛ), неходжкинских лимфом (НХЛ) проводилось согласно BFM-протоколам в соответствии с нозологией заболевания, лимфогранулематоза DAL-HL-90, 95, нейробластома – NB-90, нефробластома – SIOP-93.

Все пациенты для лечения холестаза и вирусного гепатита получали урсосан в дозе 10–15 мг/кг в сутки 1 раз в день на ночь, длительность лечения составила 6–12 месяцев. У больных, лечившихся препаратами интерферона (нитрон А, роферон А) в виде монотерапии или комбинированной терапии с рибавирином/ремантадином, при наличии холестаза добавляли урсосан. Интерферонотерапия проводилась с применением стандартных доз и схем: при ХГС – 3 млн. МЕ/м² первые 5 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю 12 месяцев, при ХГВ – 6 млн. МЕ/м² первые 5 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю 6–12 месяцев.

Помимо общепринятых клинико-биохимических параметров, исследовались и оценивались уровень ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) на автоматических многоканальных биохимических анализаторах с электролитным блоком Hitachi 912 (Япония) и Abbott Spectrum II (США) с использованием тест-систем Cormay-DiAna, а также результаты ультразвукового исследования печени и желчных путей на аппарате «Aloka 230». Перед проведением пункционной биопсии печени исследовали систему гемостаза с определением факторов свертывания, уровня тромбоцитов и агрегационно-адгезивной активности последних. Пункционная биопсия до лечения была выполнена 17 пациентам. Для оценки тяжести процесса

использовали полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности (ИГА), известного как индекс Knodell, и рекомендацию Desmet et al. о соответствии новой классификации активности и стадии процесса, традиционным клинико-морфологическим формам ХГ [11]. Серологические маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcIgM, anti-Hbctot, anti-HBs, anti-HCV, anti-HDVlgG, anti-HDVlgM) определяли методом ИФА на коммерческих реагентах фирм «Abbott», «Orto Diagnostic», определение HBV DNA, HCV RNA – методом полимеразной цепной реакции (ИЦП) с использованием реагентов фирмы «Hoffman La Roche».

Анализ достоверности различий по процентному соотношению больных, по средним и медианам проводился с помощью двухвыборочного t-критерия (критерий Стьюдента) и непараметрическим методом статистики – χ^2 -квадрат. Анализ результатов проводился с использованием программы для статистической обработки данных STATISTICA for Windows 5.0.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования показано, что до начала применения Урсосана гепатомегалия отмечалась у 31 (86,1%) больного, спленомегалия – у 6 (16,7%), желтуха – у 5 (13,9%), зуд кожных покровов – у 1 (2,8%), геморрагический синдром – у 6 (16,7%) больных. Геморрагический синдром проявлялся в виде петехиально-пятнистой сыпи на коже и был связан с рецидивом основного заболевания у 2 и проведенной полихимиотерапией (ИХГ) у 4 пациентов. Размеры печени при пальпации у 22 (61,1%) больных были до 2 см ниже края ре-

берной дуги, свыше 2 см – у 9 (25%) из 36 больных, при этом средние размеры печени достигали $1,15 \pm 0,31$ см. При биохимическом исследовании синдром холестаза обнаружен у 24 (66,7%), цитолиза – у 23 (63,9%) больных. Легкая степень биохимической активности (при показателях АлАТ, не превышающих норму (N) более чем в 3 раза) имела место у 5 (13,9%), умеренная (при АлАТ до 10N) и высокая активность (при АлАТ более 10N) – у 9 (25%) соответственно. Нормальный уровень АлАТ наблюдался у 13 (36,1%) пациентов с ХВГ. Средние биохимические показатели до начала назначения урсосана представлены в табл. 1. В зависимости от этиологии гепатита синдром холестаза диагностирован у 13 (76,4%) из 17 больных с ХГВ, у 8 (72,7%) из 11 – с ХГС и по 1 больному с ХГВ+Д, ХГС+В+Д и ХГС+В соответственно. Нами не выявлено достоверного преобладания синдрома холестаза у больных с ХГС по сравнению с ХГВ ($p=0,82$).

18 из 36 к моменту написания статьи получали 6 месяцев урсосан. Применение урсосана существенно ускоряет разрешение холестаза, который к 6 месяцу терапии сохранялся только у 3 больных из 18. При этом отмечалось достоверное уменьшение ГГТП у больных с ОГЗ уже на 5 месяце терапии ($p=0,042$), данные представлены в табл. 2.

Применение урсосана на фоне интерферонотерапии или как гепатопротектора способствует уменьшению цитолиза, который характеризовался нормализацией показателей АлАТ у 20 (71,4%) из 28 больных. Ликвидация УЗИ-признаков ЖКБ зафиксирована у 1 из 4 больных, а у остальных отличалось уменьшение размеров желчных камней в диаметре с 8–9 мм до 4–5 мм.

Таблица 1. Средние биохимические показатели у больных с ОГЗ и ХВГ до назначения Урсосана

Биохимические показатели	Средние цифры	Норма
Билирубин	$20 \pm 3,78$ мкмол/л	2,0–19 мкмол/л
АлАТ	$324,7 \pm 72,9$ МЕ/л	8–53 МЕ/л
АсАТ	$244,1 \pm 53,9$ МЕ/л	16–40 МЕ/л
ЩФ	$552,9 \pm 60,6$ МЕ/л	673–936 МЕ/л
ГГТП	$235,2 \pm 97,3$ МЕ/л	7–50 МЕ/л
ЛДГ	$489,6 \pm 38$ МЕ/л	850–436 МЕ/л

Таблица 2. Изменение средних показателей ГГТП у больных с ОГЗ на фоне применения Урсосана

Месяцы	Средние цифры ГГТП	Достоверность
1-ый месяц	169,8±124,0	0,68
2-ой месяц	124,9±68,5	0,35
3-ий месяц	135,9±100,3	0,48
4-ый месяц	52,6±23,8	0,075
5-ый месяц	30,2±47	0,042*
6-ой месяц	28,2±4,7	0,04*

* – данные достоверны.

Пункционная биопсия печени была выполнена 17 пациентам с ОГЗ и ХВГ. У 6 (35,3%) обследованных больных ИГД соответствовал хроническому гепатиту умеренной активности, у 3 (17,6%) – минимальной, у 5 (29,4%) – слабовыраженной. Гепатит без признаков активности наблюдался у 3 (17,6%) больных. Оценивая гистологический индекс склероза (ГИС) выявлено, что большинство детей 6 из 17 (35,3%) имели 1 степень фиброза, в то время как 2 и 0 степени диагностированы у 4 (23,5%) больных соответственно, 3 степень – у 3 (17,6%) пациентов. Морфологические признаки холестаза обнаружены у 6 (35,3%) из 17 больных с ОГЗ, что проявлялось пролиферацией желчных ходов. По основному заболеванию все пациенты имели ОЛЛ и один после аллогенной трансплантации костного мозга.

Положительные результаты применения урсосана получены при лечении токсического гепатита у 1 больного с ОГЗ, обусловленного действием цитостатических препаратов. Так, нормализация АлАТ достигалась уже на 4 неделе лечения, в то время как при применении гепатопротекторов АлАТ оставался повышенным еще в течение 2-х месяцев лечения и коррекции дозы цитостатиков.

Интересные результаты получены при применении урсосана в лечении хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Мы применяли урсосан в виде фоновой – у 22 (61,1%) больных с ОГЗ, при этом без активной репликации вируса у 7 (19,4%) больных, без наличия цитолиза, но на фоне активной репликации вируса у 6 (16,7%) и у 9 (25%) – с активной репликацией вируса и синдромом цитолиза. Особую группу составили 14 детей (38,9%), которые

получали терапию ИФН (монотерапию) или альфа-ИФН + рибавирин/ремантадин с урсосаном и имели активную репликацию вируса. Синдром холестаза имел место у 10 (71,4%) из 14 пациентов. В результате проведенного исследования выявлено, что применение урсосана привело к снижению холестаза, которое оценивалось по уровню ГГТП, у всех больных соответственно. Урсосан обладает гепатопротекторным действием, о чем свидетельствует и снижение уровня АлАТ – с 324,7±72,9 МЕ/л до 83,4±16,4 МЕ/л. Данные статистически достоверны ($p < 0,0012$). Сверх того отмечено благотворное влияние препарата на сопутствующие заболевания билиарного и желудочно-кишечного тракта, что выражалось в исчезновении жалоб диспепсического характера, болевого синдрома в области эпигастрия, исчезновении признаков рефлюкс-эзофагита, уменьшении размеров камней желчного пузыря.

Потенцирование противовирусного эффекта альфа-ИФН было выявлено у 6 из 14 больных с комбинированной терапией, что подтверждалось исчезновением маркеров активной репликации вируса и снижением уровня трансаминаз с 451,5±125,0 МЕ/л до 64,4±14,2 МЕ/л к концу терапии, данные статистически достоверны ($p < 0,0008$).

Обсуждение

Применение Урсосана при лечении ХВГ у детей с ОГЗ на фоне проводимого этиотропного лечения ставит своей целью не столько разрешение холестаза, сколько гепатопротективное и иммуномодулирующее действие, а также его способность уменьшать фиброз и

апоптоз гепатоцитов [4, 5, 13]. Мета-анализ опубликованных работ [15], посвященных лечению хронического гепатита, позволил V. Simko с соавт. сделать вывод, что при терапии УДХК происходит статистически значимое ($p > 0,001$) улучшение функции печени, отражением чего служит уменьшение активности АлАТ, АсАТ, ГГТП и снижение концентрации прямого билирубина. Вместе с тем, положительная динамика изменения гистологической картины печеночной ткани регистрировалась редко или была выражена в незначительной степени. Согласно данным, проведенным Beilentani S. и соавт., которые изучали изменения гистологической картины в печени после применения препаратов УДХК, не удалось обнаружить положительную динамику существенных морфологических различий в печени, несмотря на снижение уровня трансаминаз в сыворотке крови [7]. Результаты нашего исследования не позволяют сделать заключения о гистологических изменениях после проведенного лечения, так как исследование продолжается. Дальнейшие исследования терапевтической эффективности УДХК, проведенные рядом исследователей [8, 9, 11], подтверждают сделанные выводы V. Simko и соавт. Так, A.K. Gorbuz и соавт. [9] сравнил эффективность лечения УДХК в зависимости от принимаемой дозы препарата (250 и 500 мг/день в течение одного месяца). Временное уменьшение активности печеночных ферментов у больных хроническим гепатитом не зависело от принимаемого количества препарата. Зависимость эффективности терапии УДХК этиологически подтвержденного гепатита С от дозы применяемого препарата была

УРСОСАН

Урсодезоксихолевая кислота

...бережная забота о Вашей печени

Показания к применению

- синдром билиарного сладка (холестаза); растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и невозможности удаления камней хирургическим или эндоскопическим методами
- острый и хронический гепатит
- токсические (в т. ч. лекарственные) поражения печени
- алкогольная болезнь печени
- неалкогольный стеатогепатит
- первичный билиарный цирроз печени в стадии компенсации
- первичный склерозирующий холангит
- кистозный фиброз печени при муковисцидозе
- послеоперационный период по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей
- дискинезия желчевыводящих путей
- билиарный рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит
- профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- профилактика поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков

Способ применения и дозы

Урсосан принимают внутрь, не разжевывая и заливая достаточным количеством воды. При диффузных заболеваниях печени суточная доза Урсосана делится на 2-3 приема, капсулы принимают вместе с едой. При **острых и хронических гепатитах** назначают в суточной дозе 10 мг/кг, которая принимается 2-3 раза в день вместе с едой в течение длительного времени (от нескольких месяцев до нескольких лет). При **желчнокаменной болезни** (растворение холестериновых желчных камней и билиарный сладж), дискинезии желчевыводящих путей суточная доза составляет 15 мг/кг и принимается однократно на ночь. Курс лечения для растворения камней продолжается до полного растворения с последующим приемом в течение 3-х месяцев для профилактики рецидивов камнеобразования. При **дискинезии желчевыводящих путей** курс лечения устанавливается врачом. При **билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите** - по 250 мг (1 капсула) в сутки, перед сном. Курс лечения - от 10-14 дней до 6 мес., при необходимости - до 2 лет. После холецистэктомии для профилактики повторного холелитиаза - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. Для профилактики поражений печени при применении гормональных контрацептивов и цитостатиков - 250 мг 2 раза в сутки в течение нескольких месяцев. При **токсических, лекарственных поражениях печени, алкогольной болезни печени** - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более. При **первичном билиарном циррозе** - 10-15 мг/кг/сут (при необходимости - до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес до нескольких лет. При **первичном склерозирующем холангите** - 12-15 мг/кг/сут (до 20 мг/кг) в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При **неалкогольном стеатогепатите** - 13-15 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. При **муковисцидозе** детям старше 6 лет, с массой тела больше 34 кг, назначают в дозе 20-40 мг/кг/сут. в 2-3 приема. Длительность терапии составляет от 6 мес. до нескольких лет. Детям с массой тела менее 34 кг (чаще в 6-13 лет) рекомендуется суточная доза 10 мг/кг веса. В **послеоперационный период** по поводу атрезии внутрипеченочных желчных путей - 10-15 мг/кг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии составляет 6-12 месяцев и более.

Побочные действия

Редко: боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея (может быть дозозависимой), запоры, преходящее (транзиторное) повышение активности "печеночных" трансаминаз, аллергические реакции (крапивница, обычно в начале лечения), обострение ранее имевшегося псориаза, алоpecia

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата наличие рентгеноположительных (с высоким содержанием кальция) желчных камней; нефункционирующий желчный пузырь; желчно-, желудочно-, кишечный свищ; острый холецистит; острый холангит; цирроз печени в стадии декомпенсации; печеночная и/или почечная недостаточность; обтурация желчевыводящих путей; острые инфекционные заболевания желчного пузыря и желчных протоков эмпиема желчного пузыря; I триместр беременности и период лактации; детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Антациды, содержащие алюминий и ионобменные смолы (холецирамин), снижают абсорбцию. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомизин или прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты. Урсодезоксихолевая кислота может повысить абсорбцию циклоспорина в кишечнике.

Особые указания

Применение урсодезоксихолевой кислоты во время II и III триместра беременности можно назначать после тщательной оценки ожидаемой пользы для матери и риска для плода от применения препарата.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Применение препарата не оказывает влияния на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в П.К. ТОО "PRO.MED.CS"
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9
Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационное удостоверение РК-ПТС-1-00003942 от 28.06.2011
Разрешение на розничную продажу № 3422 от 24.05.2012



изучена группой японских исследователей [16]. Была зарегистрирована корреляция между дозой принимаемого препарата, увеличением концентрации УДХК в сыворотке крови и снижением уровня сывороточных трансаминаз у больных ХГС. Как известно, увеличение уровня трансаминаз при поражениях печени свидетельствует о степени воспалительного процесса. Следует отметить, что применение урсосана у больных с ОГЗ и ХВГ приводит к снижению уровня трансаминаз, данные являются статистически достоверными.

Прогресс в лечении хронических гепатитов вирусной этиологии прежде всего связан с применением препаратов интерферона. Особенно это важно для ГС, что связано с его высокой хронизацией процесса, развивающейся у 50–80% больных [3, 6]. У части больных с ХГС заболевание сопровождается явлениями холестаза различной степени.

Так I. Serfaty и соавт. [14], проводя лечение больных ХВГ препаратами интерферона, сделали вывод, что холестаз является одним из главных факторов в развитии резистентности к лечению интерферонами. По мнению G. Mazzella и соавт. [12], холестаз может ингибировать иммуномодулирующую и противовирусную активность интерферона. Доказательством этого служат результаты, полученные при терапии УДХК больных ХГС, не ответивших на ранее проведенное лечение интерфероном. Из полученных нами данных, не подтверждено, что при ХГС значительно чаще происходит поражение внутрипеченочных желчных ходов, сопутствующий ему холестаз [2]. Одинаково часто синдром холестаза наблюдался у больных как с ХГС, так и с ХГВ и микст-гепатитами ($p=0,82$). Использование Урсосана параллельно с препаратами ИНФ снижает проявления холестаза, и,

по-видимому, способствует повышению эффективности противовирусной терапии. Потенцирование противовирусного эффекта альфа-ИНФ наблюдалось у 6 больных с ХГВ, что подтверждалось исчезновением HBV DNA у 3 пациентов и у 3 – появлением сероконверсии HbeAg на anti-Hbe. У больных, у которых не достигался противовирусный эффект, имело место снижение вирусемии с $2,6 \times 10^6$ копий РНК/мл до $6,85 \times 10^6$ копий РНК/мл в сыворотке крови через 6 месяцев от начала терапии препаратами альфа-ИНФ и урсосаном.

Таким образом, **Урсосан (PRO. MED.CS Praha a.s.)** эффективен в отношении клинических и лабораторных симптомов холестаза у больных с ОГЗ и поражения гепатобилиарной системы, показан при острых и хронических гепатитах, токсическом поражении печени, сопровождающихся холестазом.

Список литературы

1. Кап В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1997. С. 25–29.
2. Никитина Г.С., Дрондина А.К., Рейзис А.Р. и др. Первый опыт применения у детей препаратов урсодезоксихолевой кислоты при вирусных гепатитах, протекающих с холестазом / в кн. «Гепатиты В, С и Д – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики», Москва. 1995. С. 87.
3. Рейзис А.Р., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и др. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в терапии холестазов при вирусных гепатитах у детей // Ж.: эпидемиология и инфекционные болезни, 1997. №1. С. 49–51.
4. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К., Ананьева И.П., Стулов А.П. Урсодезоксихолиевая кислота как фоновая терапия заболеваний гепатобилиарной системы у детей и подростков // Российский гастроэнтерологический журнал. №1, 2001. С. 86–91.
5. Шепгулина А.А. Новые данные о применении урсодезоксихолевой кислоты при лечении заболеваний печени // Gastroenterology, hepatology. 2000. №4. Р. 24–25.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей // Издательство ГЭОТАР «Медицина», Москва, 1999. С. 52–73.
7. Bellentani S., Podda M., Tiribelli C. et al. Ursodiol in the longterm treatment of clinical trial // J. of Hepatology, 1993, vol. 19. P. 459–464.
8. Buzzelli G., Moscarella S., Focardi G. et al. L'emisuccinato dell'acido ursodesocico nel trattamento dell'epatite chronica attiva// Medica. 1992. Vol. 83. №9. P. 537–540.
9. Corbuz A.K., Giardiello F., Dagalp K. et al. Biochemical effects of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis // Hepatology. 1993. Vol. 18. N4. Part. 2. P. 213A.
10. Kenneth P. Batts, Ludwig J. Chronic Hepatitis: an update on terminology and reporting // The American Journal of Surgical Pathology, 1995, 19(12). P. 1409–1417.
11. Lirussi F., Beccarello A., Botolato L., et al. / Chronic non-cholestatic liver disease and ursodeoxycholic acid (UDCA) treatment // Efficacy and evaluation of liver function. European J. of Clinical Infestigation. 1993. Vol. 23, Suppl. 1, 76 (abstract).
12. Mazzella G., Salzetta A., Morelli M. et al. UDCA as agjuvanl therapy patients not responding to interferon treatment // Gastroenterology. 1993. Vol. 104. N4, Suppl. A952.
13. Roberts L.R., Bronk S.F. et Gores G.Z. Effector proteases in bile salt-induced hepatocytapoptosis // Bile Acids in Hepatolobiliary diseases. 1997. P. 265–271.
14. Serfaty L., Loria A., Giral P. et al. Role of cholestasis and bile acids in resistance to recombinant Alfa 2 Interferon (INF) therapy in patients with chronic hepatitis C // J. of Hepatology. 1993, Suppl 1, vol. 18. S.51–52.
15. Simko V., Michael S. And Prego V. Ursodcoxycholik therapy in chronic liver disease: A meta-analyses in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis// The American J. Of Gastroenterology, 1994. Vol. 89. N3. P. 392–398.
16. Takikawa H., Yamanaka M., Miyaka K. et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis: a multicenter, dose-finding trial // Current Therapeutic Research. 1994. Vol. 55. N1. P. 16–21.

Квикс® – гипертонический солевой раствор в лечении острого ринита



Буцель А.Ч.¹, Долина И.В.¹, Картель А.А.¹, Максименя Г.Г.¹, Овчаренко Т.М.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

² 3-я городская детская клиническая больница, г. Минск

Деконгестанты уменьшают кровоток слизистой оболочки полости носа, уменьшают отек, восстанавливают проходимость носовых ходов и быстро улучшают проходимость воздуха через нос. В то же время они вызывают ощущение жжения, сухости в носу, что обусловлено угнетением секреторной функции и микроциркуляции полости носа. В данной статье проанализирована эффективность лекарственного средства Квикс® 2,6% гипертонического солевого раствора, уменьшающего отек слизистой оболочки полости носа.

Острый ринит – воспаление слизистой оболочки полости носа. Причиной ринита являются вирусы (рино- или аденовирусы) и бактериальная флора. Течение острого насморка зависит от этиологии. При вирусных ринитах заболевание сопровождается фебрильной температурой тела, головной болью, нарушением общего состояния организма. При бактериальной природе заболевания течение насморка более благоприятное, с минимальным интоксикационным синдромом. Провоцирующими факторами острого ринита чаще являются переохлаждение (местное или общее), вредные факторы внешней среды.

Острый ринит может быть самостоятельным заболеванием, однако чаще острый ринит сочетается с патологией глотки, гортани и нижних дыхательных путей.

Симптоматика острого насморка зависит от стадии воспаления слизистой оболочки полости носа. На первой стадии (сухая или стадия раздражения) пациентов беспокоят ощущение раздражения и жжения в полости носа, зуд, сухость. Длительность этой стадии заболевания составляет от нескольких часов до суток. Затем наступает вторая стадия – стадия

отека. На этой стадии заболевания пациентов беспокоит затрудненное дыхание через нос, обильная ринорея серозного характера. При риноскопии отмечается выраженный отек слизистой оболочки носа, максимальное сужение носовых ходов, которые заполняются жидким водянистым отделяемым. Длительность этой стадии – 3–4 дня. На третьей стадии заболевания отек слизистой оболочки сменяется инфильтрацией. Наблюдается повышенная миграция лейкоцитов. Жидкость в носу становится густой, вязкой, гнойной. Слизистая оболочка носа гиперемирована, однако носовые ходы несколько расширяются, что улучшает пациенту дыхание через нос. Длительность этой стадии заболевания – до 7 дней, после чего наступает завершающая стадия – стадия разрешения. Таким образом, общая длительность насморка – от 7 до 14 дней.

Несомненно, наиболее тяжело переносимая пациентами стадия острого ринита – вторая, отечная. Из-за затрудненного дыхания через нос развиваются гипоксия мозга, головная боль, раздражительность, бессонница, общая слабость, нарушение работоспособности, в целом – нарушение качества жизни.

Актуальность

Основным лекарственным средством для лечения пациентов на стадии отека острого ринита являются назальные деконгестанты [1], которые уменьшают кровоток слизистой полости носа, уменьшают отек, восстанавливают проходимость носовых ходов и быстро улучшают проходимость воздуха через нос. Однако в ряду достоинств назальных деконгестантов отмечены нежелательные проявления. Среди них ощущение жжения, сухости в носу, что обусловлено угнетением секреторной функции и микроциркуляции полости носа. Уменьшается выработка секрета бокаловидными клетками и слизистыми железами, что затрудняет самоочищение околоносовых пазух и провоцирует развитие синуситов. Более того, вследствие названных побочных действий сосудосуживающие капли особенно вредны детям. Есть данные, что детям до 6-летнего возраста не рекомендовано использовать препараты этой группы.

Еще одно негативное свойство носовых деконгестантов связано с возникновением рефрактерности сосудов слизистой оболочки полости носа к адrenomиметикам, что приводит к развитию вторичной назальной

вазодилатации, повторному появлению сильного отека в полости носа с нарушением дыхания. Эти свойства носовых деконгестантов проявляются при длительном, более чем недельном сроке использования носовых капель. В результате сосуды полости носа расширяются и становятся нечувствительными к действию деконгестантов, а если сосуды и сужаются под действием капель, то этот эффект недлительен, и требуется повторное неоднократное использование сосудосуживающих средств в течение дня.

Выраженность защитной функции носа и состояние нижних дыхательных путей зависят от состояния реснитчатого аппарата мерцательных клеток слизистой оболочки полости носа [2]. Реснитчатый аппарат мерцательных клеток, окруженный слизью, образует мукоцилиарную транспортную систему, которая благодаря строгой ритмичности мерцательного движения обеспечивает перемещение продуктов секреции слизистой оболочки вместе с осевшими на ней различными чужеродными частицами в сторону носоглотки, осуществляя тем самым очищение – клиренс. Функция мерцательного эпителия зависит от функции бокаловидных клеток, которые вырабатывают слизь. Если бокаловидными клетками вырабатывается очень мало слизи или, наоборот, много, что наблюдается при остром рините, движение ресничек мерцательного эпителия нарушается. Доказано, что деконгестанты, вызывая анемизацию, сокращают выработку секрета бокаловидными клетками и слизистыми железами, что оказывает негативное влияние на защитную функцию полости носа.

Поиск новых и возвращение забытых лекарственных средств, которые могли бы уменьшить отек слизистой оболочки полости носа, улучшить дыхание через нос и при этом не нарушать транспортную функцию, – задача актуальная.

Цель нашей работы

Использование в лечении пациентов с острым ринитом лекарственного средства Квикс® 2,6% гипертонического солевого раствора. Благодаря возникающей разнице концентрации в полости носа после закапывания

гипертонического раствора создается повышенное осмотическое давление, избыток жидкости из слизистой оболочки перемещается в полость носа, уменьшается отек, расширяется просвет носовых ходов, улучшается дыхание через нос.

Методы исследования

Под наблюдением находилось 52 пациента с острым ринитом, среди которых 24 пациента были дети в возрасте от 3 до 16 лет. Лекарственное средство Квикс® – 2,6% солевой гипертонический раствор – использовали в виде спрея по 2 впрыскивания в обе ноздри от 3 до 5 раз в течение дня. Эффективность действия препарата оценивали по 3-балльной аналоговой шкале:

- ❖ 3 балла – результат хороший (улучшение дыхания наступало в течение 5 минут после использования препарата);
- ❖ 2 балла – результат удовлетворительный (улучшение дыхания было незначительным, иногда приходилось дополнительно закапывать в нос деконгестанты);
- ❖ 1 балл – результат неудовлетворительный (закапывание гипертонического солевого раствора не улучшало дыхание через нос).

Результаты

Как показали исследования, в 100% случаев эффективность действия препарата пациенты оценили в 3 балла. Следует отметить разную длительность действия препарата. Так, у 29 пациентов (55,5% случаев) продолжительность действия препарата наблюдалась в течение 5–6 часов. У 23 пациентов (44,5%) длительность действия препарата была от 3 до 4 часов, что предполагало более частое закапывание капель – до 5 раз в день.

Ни в одном случае пациенты не чувствовали дискомфорта в полости носа, не отмечали сухости и жжения.

Влияние Квикса® на состояние мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа оценивали по результатам сахариновой пробы. Сахариновую пробу мы провели у 30 пациентов. Среди них 10 детей в возрасте 10–16 лет и 20 взрослых пациентов от 20 до 54 лет. Контрольная

группа – 10 детей в возрасте 12–15 лет и 10 взрослых, которые использовали деконгестанты при остром рините для улучшения носового дыхания. Длительность применения деконгестантов и гипертонического солевого раствора – 4 дня.

Сахариновую пробу проводили до лечения (через 1–2 дня от начала заболевания) и через 1 день после окончания лечения сосудосуживающими средствами.

Как показали исследования, транспортная функция мерцательного эпителия до лечения у пациентов основной и контрольной групп достоверно не отличалась ($p > 0,05$) и была $19,37 \pm 1,6$ и $19,25 \pm 2,2$ минуты соответственно. После лечения в контрольной группе показатель транспортной функции достоверно не отличался от показателей до лечения и был равен $18,93 \pm 1,9$ минуты. В то же время в основной группе показатель транспортной функции после проведенного лечения значительно улучшился и был в пределах $17,0 \pm 1,6$ минуты.

При оценке полученных результатов исследования необходимо учитывать, что сосудосуживающие средства использовались на стадии отека, за которой следовала стадия слизистогнойных выделений. Вследствие этого транспортная функция полости носа отличалась от нормы в обеих группах пациентов. Однако в группе пациентов, которые использовали Квикс®, отмечалось улучшение мукоцилиарной активности в сравнении с контрольной группой.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

Квикс® 2,6% гипертонический солевой раствор может быть использован при лечении острого ринита для уменьшения отека слизистой оболочки полости носа и улучшения дыхания через нос.

Квикс® не нарушает транспортную функцию мерцательного эпителия после проведенного лечения и как безопасное средство может быть использован для лечения взрослых и детей.

Список литературы находится в редакции

Опыт применения Беродуала у детей грудного возраста с синдромом бронхиальной обструкции



Траверсе Г.М., Зюзина Л.С., Ананевич О.И., Билан О.В., Андрущенко И.И.
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава
Детская городская клиническая больница, г. Полтава

В работе показана эффективность применения Беродуала в ингаляциях через небулайзер у детей первого года жизни при бронхообструктивном синдроме в качестве бронхолитического средства неотложной помощи.

Болезни органов дыхания на протяжении многих лет стабильно лидируют в структуре заболеваемости детей раннего возраста. Основной этиологической причиной этих заболеваний является группа острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые часто протекают с осложнениями [1]. Одним из наиболее частых осложнений ОРВИ у детей раннего возраста является развитие бронхообструктивного синдрома (БОС). Небезопасность БОС, особенно у детей грудного возраста, проявляется в развитии тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов в виде дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксической энцефалопатии.

БОС – понятие патофизиологическое, это одна из разновидностей нарушения бронхиальной

проходимости функционального или органического происхождения вследствие сужения просвета или окклюзии бронхов при очень широком спектре острых и хронических заболеваний.

БОС развивается у 30–50% детей первых лет жизни, не является самостоятельной нозологической формой и не фигурирует в качестве диагноза. Одним из факторов риска развития БОС у детей грудного возраста являются анатомо-морфологические особенности органов дыхания: в грудной клетке среднезадний размер приблизительно равен боковому, ребра от позвоночника отходят практически под прямым углом, что ограничивает их экскурсию. Хрящи бронхиального дерева податливы, просвет их узкий. Мышечных и эластичных волокон в стенках респираторных альвеол со-

держится мало, поэтому они легко спадаются, способность пор Крона, которые соединяют альвеолы, обеспечивать коллатеральную вентиляцию при закупорке бронхиол снижена из-за рыхлости соединительной ткани. Слизистая оболочка хорошо васкуляризирована. Все эти особенности способствуют развитию отека и гиперпродукции вязкого бронхиального секрета бокаловидными клетками при воспалении [2]. Именно воспаление в мелких бронхах приводит к развитию БОС.

Большую роль в развитии БОС отводят гиперреактивности бронхов у детей раннего возраста [3]. В основе гиперреактивности бронхов лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторов парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной

системы (ВНС). Подобный механизм наблюдается в 94–97% случаев гиперреактивности, поскольку у детей первого года жизни ВНС очень лабильна и в норме у них преобладают функции парасимпатического отдела, эффектами которого является сужение бронхов, расширение сосудов, что также способствует развитию бронхоспазма.

Развитие БОС тесно связано с преморбидным фоном, а именно с отягощенным аллергологическим анамнезом, перинатальной патологией, ранним искусственным вскармливанием, рахитом, гиперплазией вилочковой железы, повторными ОРВИ на первом году жизни. Роль ОРВИ в развитии БОС не вызывает сомнения, наиболее часто при данной патологии возбудителями являются вирус гриппа, аденовирус, микоплазма, хламидии. Вирусы вступают в контакт с нервными окончаниями, повреждают M_2 -рецепторы, изменяют метаболизм нейропептидов, повышая холинергическую чувствительность нервных волокон, и формируют гипер-

реактивность дыхательных путей [4].

Клинические проявления БОС у детей раннего возраста имеют ряд общих симптомов: удлинение выдоха, экспираторный шум, «свистящее дыхание», участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, малопродуктивный кашель, тахипноэ, приступы удушья, снижение в крови парциальной концентрации O_2 . Наиболее значимой в клинической практике при данной патологии является патогенетическая терапия для восстановления дренажной функции бронхов [5].

С учетом многокомпонентности патогенеза БОС у детей раннего возраста при ОРВИ наше внимание привлек Беродуал – комбинированный препарат, который содержит β_2 -агонист (фенотерола гидробромид) и холинолитик (ипратропия бромид), имеющие разные точки приложения, а следовательно, и механизм действия. Беродуал, раствор для ингаляций, на данный момент является единственной фиксированной комбинацией бронхолитиков для использо-

вания через небулайзер и разрешен к применению у детей с первых месяцев жизни [6].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением было 60 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года, которые находились на лечении в отделении раннего возраста городской детской клинической больницы г. Полтавы с диагнозом ОРВИ, осложненной БОС. Диагноз ставился на основании клинических методов обследования, учитывая анамнез заболевания и аллергологический анамнез. На фоне стандартной терапии 30 детей получали ингаляции Беродуала через небулайзер (1 капля на 1 кг массы тела до 3 раз в сутки), они составили основную группу. 30 детей получали только стандартную терапию (муколитики, противовоспалительные и противовирусные препараты, селективные β_2 -агонисты). Эти дети составили контрольную группу. Все дети составили контрольную группу. Все дети поступили в отделение в состоянии средней тяжести. У 12 (40%) детей основной группы в анамнезе отмечался атопический дерматит, в контрольной

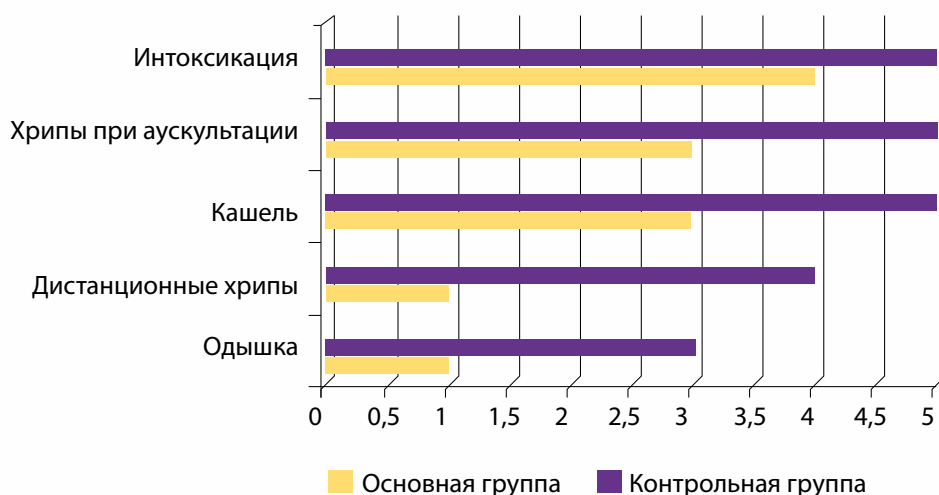


Рисунок 1. Продолжительность клинических симптомов у детей наблюдаемых групп в зависимости от получаемой терапии

группе данная патология отмечалась у 4 детей (13,3%). Анемия 1-й степени отмечена у 6 (20%) детей основной и у 4 (13,3%) – контрольной группы.

Результаты и их обсуждение

При анализе клинических проявлений БОС у наблюдаемых нами детей отмечено значительное сокращение времени их продолжительности (рис. 1).

Так, непродуктивный, сухой, приступообразный кашель у детей основной группы наблюдался в течение 3 суток против 5 у детей контрольной группы. Одышка до 60–70 дыханий в минуту с участием вспомогательной мускулатуры в основной группе исчезала в течение первых суток, в контрольной группе – на протяжении 3 суток. В первые же

сутки у детей, которые получали терапию Беродуалом через небулайзер, исчезали и свистящие «дистанционные» хрипы, в то время как у детей контрольной группы они отмечались до 4-го дня терапии. Аускультативно у детей основной группы хрипы выслушивались в течение 3 суток против 5 в контрольной группе. Наиболее длительными были проявления интоксикации (бледность, снижение аппетита, вялость, капризность), что объясняется отрицательным влиянием вирусной агрессии, которая не зависела от продолжительности БОС.

Вместе с тем всем детям проводилось в динамике определение сатурации кислорода в крови с помощью пульсоксиметрии. Повышение сатурации кислорода до 96–98% у детей в основной группе отмечалось на вторые

сутки, у детей контрольной группы улучшение сатурации отмечено только на 3-и сутки.

Выводы

Применение Беродуала в ингаляции через небулайзер для купирования острого проявления бронхообструктивного синдрома у детей первого года жизни на фоне ОРВИ является эффективным, позволяет в первые сутки восстановить проходимость бронхиального дерева, что способствует более быстрому восстановлению сатурации кислорода в крови.

Учитывая эффективность, а также безопасность неинвазивного способа доставки препарата в организм и короткую продолжительность применения, можно рекомендовать детям первого года жизни при бронхообструктивном синдроме в качестве бронхолитического средства неотложной помощи раствор Беродуала в ингаляциях через небулайзер.

Список литературы

1. Охотникова Е.Н. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Здоровье ребенка. 2012. №4(39). С. 85–92.
2. Ласиця О.І. Бронхообструктивний синдром у дітей раннього віку та особливості муколітичної терапії / О.І. Ласиця, О.М. Охотникова // ПАГ. 2004. №2. С. 27–31.
3. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю.А. Сорока // Клінічна педіатрія. 2010. №1(22). С. 10–15.
4. Царькова С.А. Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность / С.А. Царькова, И.В. Лещенко // Пульмонология. 2007. №4. С. 96–99.
5. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Педиатрия. 2008. №1. С. 77–80.
6. Інструкція для медичного застосування Беродуал (Berodual). Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.06.10 №503, реєстраційне посвідчення №UA/10751/01/0.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 1(44), 2013.

Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций)



Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Малахов А.Б., Волков И.К.
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, г. Москва

Острый обструктивный ларингит (круп) объединяет группу сходных по симптомам заболеваний, среди которых у детей раннего возраста ведущую позицию занимает стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ). Причиной крупа чаще всего становится вирусная инфекция, которую вызывают вирусы гриппа или парагриппа, аденовирусы, иногда респираторно-синцитиальные вирусы, микоплазма пневмонии, а также вирусно-вирусные ассоциации. Однако превалирующим этиологическим фактором, обуславливающим воспалительный процесс в гортани и трахее, который сопровождается развитием синдрома крупа, является вирус гриппа и парагриппа [4]. Бактериальный ларингит встречается крайне редко. Бактериальная флора, активизирующаяся при острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) или присоединяющаяся в результате внутрибольничного инфицирования, имеет большое значение в развитии неблагоприятного (тяжелого и/или осложненного) течения ларинготрахеобронхита.

Распространенность крупа в различных возрастных периодах неодинакова: у детей 2–3 лет круп развивается часто (более 50% заболевших), несколько реже – в грудном возрасте (6–12 мес.) и на 4-м году жизни, и редко в возрасте старше 5 лет. Клиническими маркерами этого патологического состояния являются симптомы ОРВИ и СЛТ. При отсутствии признаков ОРВИ следует проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися стенозом гортани.

Круп относится к угрожающим жизни заболеваниям верхних дыхательных путей и независимо от этиологии характеризуется

стенозом гортани различной степени выраженности, сопровождающимся «лающим» кашлем, дисфонией, инспираторной или смешанной одышкой. В некоторых случаях возможно развитие обструкции нижних дыхательных путей. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) заболевание кодируется: J05.0 – острый обструктивный ларингит (круп). Большая часть детей с СЛТ выздоравливает без специального лечения, однако примерно 15% больных нуждаются в госпитализации, среди них 5% детей может потребоваться интубация.

Предрасполагающими факторами развития крупа являются

анатомо-физиологические особенности детской гортани и трахеи:

- ❖ малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета;
- ❖ короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани;
- ❖ высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки;
- ❖ гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель;
- ❖ функциональная незрелость рефлексогенных зон и гиперпарасимпатикотония.

Воспаление и отек слизистой оболочки гортани и трахеи, а ино-

гда бронхов, вызванные инфекцией, могут быстро привести к обструкции дыхательных путей. Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе способствуют отеку подскладочного пространства и развитию острого СЛТ (ОСЛТ). Предрасполагающими факторами развития крупа также являются: атопический фенотип, лекарственная аллергия, аномалии строения гортани, сопровождающиеся врожденным стридором, паратрофия, перинатальное поражение ЦНС, недоношенность и др. [5].

Источником инфекции является больной человек, особенно с выраженным катаральным синдромом. Выделение возбудителя у больного продолжается в течение 7–10 дней, а при повторном инфицировании сокращается на 2–3 дня. Вирусоносители не представляют большой эпидемической опасности из-за отсутствия катаральных явлений.

Для крупа, как правило, характерна сезонность (осенне-зимний период). Вместе с тем случаи парагриппа встречаются круглогодично, с повышением заболеваемости в холодный период (парагрипп 1-го и 2-го типов в осенний период, 3-го типа – весной). Парагриппу свойственна определенная периодичность, равная 2 годам при заболеваниях, вызванных вирусами 1–2 типов, и 4 годам – при инфицировании вирусом 3-го типа. Заболевания регистрируются в виде спорадических случаев или групповых вспышек в детских коллективах.

Круп начинается с проявлений ОРВИ, сопровождается температурной реакцией субфебрильного или фебрильного уровня и катаральными симптомами в течение 1–3 дней. Начало болезни внезапное, преимущественно в вечерние или ночные часы. Ребенок просыпается от пароксизма грубого «лающего»

кашля, шумного затрудненного дыхания. Клинические проявления ОСЛТ динамичны и могут прогрессировать во времени от нескольких минут до 1–2 сут., от стадии компенсации до состояния асфиксии. Осиплость и изменение голоса (дисфония) нарастают по мере прогрессирования отека в подскладочном пространстве. Характерно появление инспираторного или 2-фазного стридора – стенотического дыхания, обусловленного затрудненным прохождением вдыхаемого воздуха через суженный просвет гортани. Вдох (либо вдох и выдох) удлинен и затруднен, дыхание становится шумным, отмечаются раздувание крыльев носа и последовательное включение дыхательной мускулатуры с втяжением уступчивых мест грудной клетки (надключичных и яремных ямок, эпигастральной области и межреберных промежутков). Объективно можно подтвердить сужение подскладочного отдела гортани с помощью рентгенографии шеи в передне-задней и боковой проекциях (можно обнаружить «симптом шпиль» или «симптом пирамиды»). Основным поводом для рентгенологического исследования – исключение других причин стридора при атипичном течении крупа.

Наличие густой мокроты в просвете дыхательных путей, отек и воспалительные изменения слизистой оболочки подскладочного пространства гортани, в т.ч. и в области голосовых складок, приводят к нарушению смыкания голосовых складок при фонации и усугубляют дисфонию. При нарастании стеноза гортани изменяется окраска кожных покровов, появляются бледность, периоральный цианоз, усиливающийся во время приступа кашля. В результате развивается гипоксемия, что сопровождается реакцией ЦНС (появляется вялость или возбуждение) [5].

Выделяют следующие степени стеноза, определяющие тяжесть крупа.

I степень клинически характеризуется легкой охриплостью с сохранением голоса, периодическим «лающим» кашлем. При беспокойстве, физической нагрузке появляются признаки стеноза гортани (шумное, стридорозное дыхание). Компенсаторными усилиями организм поддерживает газовый состав крови на нормальном уровне. Продолжительность стеноза гортани I степени – от нескольких часов до 1–2 сут.

При II степени происходит усиление всех клинических симптомов ОСЛТ. Характерное стенотическое дыхание, которое хорошо слышно на расстоянии, отмечается в покое. Одышка инспираторного характера постоянная. Увеличивается работа дыхательной мускулатуры с втяжением уступчивых мест грудной клетки в покое, которое усиливается при напряжении. Ребенок периодически возбужден, беспокоен, сон нарушен. Кожные покровы бледные, появляются периоральный цианоз, нарастающий во время приступа кашля, тахикардия. За счет гипервентиляции легких газовый состав крови может быть в норме. Развиваются дыхательный ацидоз, гипоксемия при нагрузке. Явления стеноза гортани II степени могут сохраняться более продолжительное время (до 3–5 дней).

При III степени общее состояние тяжелое. Характеризуется признаками декомпенсации дыхания и недостаточности кровообращения, резким усилением работы дыхательной мускулатуры с развитием гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии, снижается уровень окислительных процессов в тканях, появляется смешанный ацидоз. Выраженное беспокойство сменяется заторможенностью, сонливостью. Голос резко осипший, вплоть до афонии. Кашель, вначале грубый, громкий, по мере уменьшения просвета гортани становится тихим, поверхностным. Одышка постоянная, смешанного характера. По мере нарастания стеноза дыхание становится аритмичным, с неравно-

мерной глубиной и парадоксальными экскурсиями грудной клетки и диафрагмы. Шумное, глубокое дыхание сменяется тихим, поверхностным. Сатурация кислорода – <92%. Аускультативно над легкими выслушиваются вначале грубые хрипы проводного характера, затем равномерное ослабление дыхания. Тоны сердца приглушены, тахикардия, пульс парадоксальный (выпадение пульсовой волны на вдохе). Может регистрироваться артериальная гипотензия.

Для IV степени стеноза характерно крайне тяжелое состояние, развивается глубокая кома, могут быть судороги, температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр. Дыхание частое, поверхностное или аритмичное с периодическими апноэ. Тоны сердца глухие, возникает брадикардия, а затем асистолия. Гипоксемия и гиперкапния достигают крайних значений, развивается глубокий комбинированный ацидоз. Кроме обструктивной дыхательной недостаточности тяжесть состояния определяется выраженностью токсикоза и наличием осложнений.

В отечественной и международной практике широко используется шкала Уэстли, которая позволяет дать унифицированную объективную оценку клинических симптомов и помогает в последующем мониторинговании (табл. 1). Суммарная балльная (от 0 до 17 баллов) оценка основных пара-

метров позволяет определить тяжесть крупа: легкий – ≤ 2 балла, средняя тяжесть – от 3 до 7 баллов, тяжелый – ≤ 8 баллов. Подходы к назначению базисной терапии СЛТ также осуществляются в зависимости от балльной оценки тяжести [9].

Верификация диагноза крупа обычно не представляет сложностей и основывается преимущественно на сочетании симптомов ОРВИ и наличии характерной триады: дисфонии, «лающего» кашля, инспираторной одышки. При вовлечении трахеи и бронхов возможно развитие обструкции нижних дыхательных путей. В этом случае одышка будет иметь инспираторно-экспираторный характер. Основные диагностические мероприятия включают сбор анамнеза и жалоб, в т.ч. сведений о вакцинации (АКДС), общий осмотр ребенка, термометрию, измерение частоты дыхания, аускультацию легких, измерение АД, данных пульсоксиметрии. Круп – это клинический диагноз, который при типичном течении не требует рентгенологического подтверждения. По показаниям возможно проведение общего анализа периферической крови (число лейкоцитов обычно в пределах нормы, могут отмечаться лимфоцитоз или лейкопения), исследования газов крови [5].

Консультация ЛОР-врача и проведение фиброэндоскопии не-

обходимы в случаях дифференциальной диагностики крупа с другими заболеваниями, протекающими с обструкцией верхних дыхательных путей и имеющими сходную клиническую картину (заглоточный абсцесс, эпиглоттит). При заглоточном абсцессе возможно развитие симптомов острого стридора в течение 1–3 дней. Отличия от крупа: выраженная интоксикация, наличие слюнотечения, отсутствие кашля и охриплости, характерно вынужденное положение головы (запрокинута назад и в больную сторону), возможен тризм жевательной мускулатуры. При фарингоскопии выявляются отек и асимметричное выпячивание задней стенки глотки. Эпиглоттит – острое воспаление надскладочного отдела гортани, преимущественно обусловленное гемофильной палочкой (реже стрептококковой, стафилококковой), которое сопровождается выраженными симптомами обструкции верхних дыхательных путей. В пользу эпиглоттита свидетельствуют быстрое, в течение нескольких часов прогрессирование симптомов стенозирования дыхательных путей на фоне выраженной дисфагии (ребенку трудно глотать даже слюну), бурно нарастающая интоксикация с лихорадкой, тахикардией, беспокойством или спутанностью сознания. В отличие от крупа интоксикация более выраженная, от-

Таблица 1. Шкала Уэстли (в баллах), 2013 г.

Признаки	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное	–	–
Стридор	Нет	При беспокойстве	В покое	–	–	–
Цианоз	Нет	–	–	–	При беспокойстве	В покое
Сознание	Ясное	–	–	–	–	Дезориентация
Дыхание	Нормальное	Затруднено	Значительно затруднено	–	–	–

Таблица 2. Алгоритм оказания медицинской помощи детям с ОСЛТ в зависимости от степени стеноза

I степень – <2 баллов	II степень – 3–7 баллов	III степень – >8 баллов
Эмоциональный и психический покой Доступ свежего воздуха Комфортное для ребенка положение тела Отвлекающие процедуры – увлажненный воздух По показаниям – жаропонижающая терапия Контроль ЧД, ЧСС, пульсоксиметрия		Госпитализация в ПИТ или ОРИТ При пульсоксиметрии <92% – увлажненный кислород Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2–5 мг/кг в/м Будесонид 2 мг однократно или по 1 мг через 1 мин. – до купирования стеноза гортани; при стабилизации состояния – 0,5 мг каждые 12 ч. Переоценка симптомов через 20 мин. По показаниям – интубация/ трахеостомия
Будесонид: 0,5 мг ингаляционно через небулайзер с 2 мл физраствора; при улучшении состояния – каждые 12 ч. до купирования стеноза гортани Переоценка симптомов через 15–20 мин. после ингаляции	Вызов бригады СМП, экстренная госпитализация Будесонид: стартовая доза – 2 мг ингаляционно через небулайзер или 1 мг дважды через 30 мин. до купирования стеноза гортани; при стабилизации состояния – 0,5 мг каждые 12 ч. Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2–5 мг/кг в/м	
При отсутствии эффекта от ингаляций: Дексаметазон 0,15–0,6 мг/кг в/м или преднизолон 2–5 мг/кг в/м Госпитализация	При отсутствии эффекта и/или снижения SatO ₂ <92% – перевод в ПИТ или ОРИТ	

ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; СМП – скорая медицинская помощь; ПИТ – палата интенсивной терапии; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

мечаются воспалительный сдвиг в гемограмме, «сдавленный» голос, слюнотечение. При ларингоскопии можно увидеть отек и утолщение надгортанника, гиперемия его краев. При рентгенографии шеи в боковой проекции выявляется увеличение надгортанника – «симптом большого пальца» [7].

В ряде случаев проводится вирусологическая диагностика (при атипичной картине круп, смешанном характере дыхательных нарушений, наличии сопутствующих катаральных изменений в легких). При подозрении на дифтерийный круп (ребенок из очага дифтерии; сочетание стеноза гортани с ангиной и отеком подкожной клетчатки шеи) необходимы бактериоскопия мазков и бактериологическое исследование на наличие возбудителя дифтерии – бациллы Леффлера.

Оценка степени стеноза гортани обуславливает медицинскую тактику и объем вмешательства, оказываемого ребенку (табл. 2). Объем медицинской помощи больному зависит также от этапа оказания по-

мощи. Лечебные мероприятия при крупе направлены на как можно более быстрое восстановление дыхательной функции и улучшение состояния больного, предупреждение прогрессирования стеноза гортани, обструктивного трахеобронхита и летального исхода.

При обращении родителей за медицинской помощью в поликлинику (вызов врача на дом) врач уточняет давность появления симптомов ОРВИ, осиплости, затрудненного дыхания, беспокойства или вялости ребенка, оценивает степень стеноза с помощью балльной оценки симптомов по шкале Уэстли. При наличии показаний к госпитализации вызывается бригада неотложной медицинской помощи и решается вопрос о госпитализации ребенка. Показания к госпитализации:

- ❖ II и последующие степени крупа;
- ❖ возраст до 1 года независимо от степени стеноза;
- ❖ отсутствие эффекта от проводимой терапии;
- ❖ невозможность обеспечить

наблюдение и лечение ребенка на дому [1, 6].

Патогенетически обоснованно использование глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительный эффект, уменьшающих отек гортани и экссудацию, снижающих проницаемость капилляров. Первая линия терапии крупа – ингаляции через небулайзер суспензии будесонид в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды с интервалом в 30 мин. [2].

Будесонид суспензия – глюкокортикостероид с возможным однократным назначением в сутки, демонстрирует быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей уже в течение 15–30 мин. с максимальным улучшением через 3–6 ч. Эффект будесонида обусловлен быстрым поступлением кортикостероида непосредственно в дыхательные пути, его высокой местной противовоспалительной активностью, в т.ч. выраженным сосудосуживающим эффектом. Для доставки будесонида следует использовать струйные или мембранные небулайзеры.

Преимущества небулайзерной терапии у детей:

- ❖ обеспечение более надежной доставки препарата в дыхательные пути вне зависимости от активности вдоха ребенка;
- ❖ простая техника ингаляции;
- ❖ возможности доставки большей дозы препарата;
- ❖ получение эффекта за более короткий промежуток времени.

У детей раннего возраста при проведении небулизации необходимо использовать маску соответствующего размера [2, 3, 6].

При неэффективности ингаляционной терапии показано назначение системных глюкокортикостероидов парентерально: дексаметазона 0,3–0,6 мг/кг, преднизолон 2–5 мг/кг. Лечебный эффект от введения стероидов наступает спустя 15–45 мин. Действие кортикостероидов длится 4–8 ч. При возобновлении симптомов необходимо их повторное введение в той же дозе. Терапия глюкокортикостероидами может проводиться в течение нескольких дней. При улучшении состояния дозу кортикостероидов снижают [10].

При крупе II–III степени бригадой скорой медицинской помощи может быть использован эпинефрин 0,1% – 0,1–0,2 мг/кг (не более 5 мг!), разведенный в 3 мл физио-

логического раствора, ингаляционно через небулайзер [1, 8, 11]. Седативные средства назначать не рекомендуется, т.к. их применение затрудняет объективную оценку состояния больного и тяжести стеноза, а значит, не позволяет определить адекватную терапию. В связи с этим повышается риск неблагоприятного течения болезни.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при ОСЛТ являются: клинико-лабораторные признаки бактериальных осложнений или сопутствующих состояний. При клинических симптомах обструкции нижних дыхательных путей показаны ингаляции через небулайзер растворов бронхолитических препаратов (фенотерол + ипратропия бромид, сальбутамол) [2, 6]. У детей с атопией оправданно включение в комплексную терапию стеноза гортани I–II степени антигистаминных препаратов 2-го поколения. После ликвидации острых проявлений стеноза гортани с целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей при сохраняющемся кашле назначают бронхолитические препараты совместно с мукоактивными средствами внутрь или в ингаляциях (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) или комбинированные препараты (сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин).

Отвлекающая терапия (паровые ингаляции и другие методы) может быть использована на догоспитальном этапе, когда нет возможности назначить более эффективные лечебные мероприятия. Однако эффективность этих методов не была подтверждена в клинических исследованиях. Успешное лечение детей с СЛТ предполагает раннюю госпитализацию со своевременной и полноценной этиопатогенетической терапией.

Клинические рекомендации рассмотрены и одобрены на:

- ❖ общей конференции Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» (Казань, 2013);
- ❖ III Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине (МОО «Педиатрическое респираторное общество») (Коломна, 2014);
- ❖ правлении Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2014);
- ❖ III Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов) (Санкт-Петербург, 2014).

Список литературы

1. Блохин Б.М. Принципы оказания неотложной и скорой догоспитальной помощи детям и подросткам: Педиатрия. Национальное руководство / под ред. А.А. Баранова. М., 2009.
2. Геппе Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практическое руководство для врачей. М., 2000. 82 с.
3. Зайцева О.В. Синдром крупа при ОРВИ: современные аспекты терапии // Медицина неотложных состояний. 2006. №5(6).
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
5. Савенкова М.С., Богомильский М.Р., Фомина В.Л. и др. Круп у детей. Методические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2009.
6. Царькова С.А. Принципы неотложной терапии крупа у детей на догоспитальном и госпитальном этапах. / С.А. Царькова, Ф.Д. Ваисов, М.Г. Старикова // Здравоохранение Урала. 2002. №2. С. 19–25.
7. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup // Lancet. 2008. Vol. 371. P. 329–339.
8. Johnson D. Croup // Clin Evid (Online). 2009 Mar 10. doi:pii: 0321.
9. Pitluk J.D., Uman H., Safranek S. What's best for croup? // J Fam Pract. 2011. Vol. 60. P. 680–681.
10. Russell K., Wiebe N., Saenz A., Segura M., Johnson D., Hartling L., Klassen P. Glucocorticoids for croup // Cochrane Database of Systemic Reviews. 2004. Vol. (1). CD001955.
11. Wyatt J. et al. Oxford Handbook of Emergency Medicine. Oxford University Press. Fourth edition published, 2012.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 14/2014
www.rmj.ru

Эффективность и переносимость растительного комбинированного препарата Имупрет®

(Наблюдение применения у детей и подростков
с рецидивирующими инфекциями верхних
дыхательных путей)

Бергер Т.
Франкфурт-на-Майне, Германия

Цель исследования: изучение эффективности и переносимости растительного комбинированного препарата Имупрет® (капли и драже) у детей в возрасте от 2 до 17 лет с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.

Методы: В исследовании участвовали 1190 детей и подростков с острой фазой рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей в 127 частных врачебных практиках. Фаза наблюдения длилась 14 дней. Врачи оценивали степень тяжести заболевания по 4 объективным и 7 субъективным симптомам. К формированию клинической картины добавлялась оценка симптомов (диапазон оценивания 0–16), а также субъективная оценка (диапазон оценивания 0–28).

Результаты: Препарат применялся согласно инструкции. Суммарная оценка объективных симптомов улучшилась с $3,8 \pm 2,4$ (среднее значение 3,0) до $1,1 \pm 1,8$ (среднее значение 0,0); сумма субъективных симптомов снизилась с $8,6 \pm 4,5$ (среднее значение 8,0) до $1,0 \pm 2,6$ (среднее значение 0,0). Респондентный

показатель в целом составил 92,1%. Только 6,6% от всего количества пациентов в период наблюдения были переведены на антибиотики. Только 2 пациента сообщили о гастроинтестинальных побочных эффектах. Частота побочных эффектов составила 0,17%. Большинство пациентов и врачей оценили общую переносимость препарата как «очень хорошую» или «хорошую».

Заключение: Имупрет продемонстрировал хорошую переносимость и эффективность вне зависимости от возраста ребенка и лекарственной формы самого препарата. Он хорошо подходит для использования у детей и подростков всех возрастов для лечения рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей.

Для лечения инфекций верхних дыхательных путей

(ринит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит) традиционно используются фитопрепараты с иммуномодулирующими свойствами, так как они обладают положительным действием и не имеют побочных эффектов. Особенно целесообразной иммуномодулирующей терапией фитопрепаратами является у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей для облегчения симптомов, сокращения продолжительности заболевания и во избежание бактериальной суперинфекции.

Имупрет® – растительный комбинированный препарат, представленный двумя лекарственными формами – каплями и драже. Его активными составляющими являются корень алтея (*Althaeae radix*), цветы ромашки (*Chamomillae flos*), трава тысячелистника (*Millefolii*



herba), кора дуба (*Quercus cortex*), листья грецкого ореха (*Juglandis folium*), трава хвоща (*Equiseti herba*) и одуванчика (*Taraxaci herba*). Эти лекарственные растения обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным, антибактериальным и противовирусным свойствами.

В представленном исследовании изучалось применение Имупрета® при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей у детей и подростков.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное мультицентровое неинвазивное исследование, курс приема препарата составил 14 дней. Исследование проводилось по всей Германии с октября 2006 г. по апрель 2007 г. в 127 частных врачебных практиках (педиатры и врачи общей практики).

Все данные были проверены на достоверность и полноту и внесены в официальный банк данных путем двойной независимой подачи данных. Оценка проводится полностью в письменной форме (SoftwareSAS8.02). Итоги тестирования по сравнению до и после были проанализированы и подсчитаны при помощи теста Вилкоксона.

Для участия в исследовании отбирались дети и подростки в возрасте от 2 до 17 лет с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, то есть те, которые 6 последних месяцев перед включением перенесли, как минимум, 2 инфекции. Не включались пациенты, перенесшие бактериальную инфекцию и системно принимавшие антибиотики или у которых симптомы инфекции длились более 3 дней. Все пациенты, принимавшие фитопрепараты (среди них и 22 ребенка в возрасте до 2 лет, которые не достигли необходимого минимального возраста для участия в исследовании), были включены в группу по переносимости ($n=1190$). Все пациенты, которые соответствовали критериям включения, оценивались в группе по эффективности ($n=1161$). Помимо этого, проводился поданализ по лекарственным формам (капли, драже) и возрасту (2–5 лет, 6–11 лет, 12–17 лет).

При включении в исследование собирались следующие сведения: демографические данные, диагноз при самом включении и изначальное заболевание, критерии исключения, клинические и субъективные симптомы, температура, назначенная до-

зировка и начало лечения. При исключении из исследования были затребованы следующие сведения: фактическая дозировка, день последнего приема лекарства, комплаенс, окончание лечения (респондент: излечение или улучшение симптомов; нереспондент: симптомы не изменились или ухудшились, переход на антибиотики), клинические и субъективные симптомы, температура и глобальная оценка переносимости. Помимо этого, было документально зафиксировано: предшествующие и сопутствующие заболевания, предыдущее и сопутствующее лечение, а также нежелательные действия препаратов. Заболевание анализировалось на основании 4 объективных симптомов (сыпь на слизистых оболочках, гиперплазия миндалин, состояние легких (хрипы), отеки лимфоузлов) и 7 субъективных симптомов (болезненное самочувствие, боли в горле, конечностях и головные боли, потеря аппетита, кашель и хрипоты). Отдельные симптомы оценивались по степени тяжести как при первичном осмотре, так и при завершении исследования: 0 – отсутствие, 1 – легкая степень, 2 – средняя степень, 3 – сильная степень, 4 – очень сильная степень тяжести. Эти

анализы добавлялись к общей сумме баллов. Диапазон значений клинической суммы баллов составил от 0 (отсутствие симптомов) до 16 (максимально выраженная симптоматика), а субъективной суммы баллов – от 0 (отсутствие симптомов) до 28 (максимально выраженная симптоматика). Если пациент не использовал возможность повторного визита к врачу, документирование происходило на основании опроса врачом по телефону.

Результаты исследований и их обсуждение

Группа, в которой исследовалась переносимость, включала 1190 человек, а группа по исследованию эффективности – 1161 пациента. Пациенты были равномерно распределены на 3 возрастные группы, наименьшее количество пациентов было в возрасте от 12 до 17 лет. Девочек было немного больше, чем мальчиков (53,1% и 46,9% соответственно, группа по переносимости); соотношение более подробно показано в подгруппах.

Из двух лекарственных форм значительно чаще принимались капли (78,1%), чем драже (21,9%), при этом капли выбирались тем чаще, чем младше были дети. Дети в возрасте от 2 до 5 лет и от 6 до 11 принимали практически исключительно капли, в то время как подростки (от 12 до 17 лет) предпочитали драже – до 65%. Пациенты включались в исследование в среднем на $2,3 \pm 0,9$ (среднее: 2,0) день от начала болезни. У некоторых пациентов симптомы наблюдались более 3 дней, они были исключены из группы по анализу эффективности.

При включении в исследование были поставлены следующие диагнозы: фарингит (60,8%), тонзиллит (46,8%), ринит (45,2%), ларингит (20,9%) трахеит (15,1%; $n=1190$). У детей в возрасте от 2 до 5-ти лет чаще диагностировался ринит (51,9% по сравнению

с макс. 43,1%) и реже – ларингит (15,0% по сравнению с минимум 22,8%). Это наблюдение соответствует данным литературы о зависимости клинических симптомов от возраста.

В среднем запланированный срок исследования продолжительностью 14 дней был соблюден. Между началом лечения и заключительным обследованием проходило в среднем $15,2 \pm 4,9$ дня (в среднем 15 дней, $n=1161$, группа по эффективности). Лично посетили врача для прохождения окончательного обследования 58,2% всех пациентов, 40,2% были опрошены по телефону, а 1,4% были вне зоны доступа.

У 6,6% пациентов были задокументированы предшествовавшие заболевания, которых больше всего было у маленьких детей и школьников: в группе 2–5 лет – 9,2%, в группе 6–11 лет – 6,8%, в группе 12–17 лет – 3,0%. В течение последних 4 недель перед включением в исследование получали лечение 7,7% пациентов, преимущественно младшего возраста: 2–5 лет – 9,9%, 6–11 лет – 7,7%, 12–17 лет – 5,0%. У 18,4% пациентов были зафиксированы сопутствующие заболевания, а 36,9% пациентов принимали сопутствующее лечение. По мере взросления дети реже требовали сопутствующего лечения: в группе 2–5 лет – 40,6%, в группе 6–11 лет – 37,0%, в группе 12–17 лет – 30,4% ($n=1190$, группа по переносимости). Как при предыдущих, так и при сопутствующих заболеваниях были зафиксированы преимущественно болезни дыхательных путей и ЛОР-инфекции. Подавляющее большинство пациентов принимало в виде предшествующего и сопутствующего лечения препарат для симптоматического лечения инфекций дыхательных путей, а также препараты, которые снимают симптомы респираторной инфекции (анальгетики, жаропонижающие).

Лечение Имупретом® проводилось согласно инструкции: во

время острой фазы маленькие дети принимали 5–6 раз в день по 5–10 капель, школьники принимали 5–6 раз в день по 15 капель или 1 драже, подростки – 5–6 раз в день по 25 капель или 2 драже. После устранения острых симптомов препарат принимался еще 1 неделю 3 раза в день в той же дозировке. Описанное в этом исследовании лечение было начато почти у всех пациентов непосредственно в день прохождения обследования, при этом длительность лечения составила $10,2 \pm 4,6$ дня. Средние числа усредненной суточной дозы показывают, что рекомендация по дозировке для двух лекарственных форм была соблюдена (2–5 лет: 50 капель, 6–11 лет: 75 капель или 5 драже, 12–17 лет: 100 капель или 10 драже). Большинство пациентов (82,4%) в начале лечения принимали препарат 5 или 6 раз в день. 96,6% всех пациентов сообщили, что принимали препарат регулярно.

Параметры эффективности. Объективные/субъективные симптомы, лихорадка. Сумма баллов субъективных и объективных симптомов существенно снизилась в процессе наблюдения. В среднем было замечено изменение показателей объективных симптомов с $3,8 \pm 2,4$ (средний показатель 3,0) до $1,1 \pm 1,8$ (средний показатель 0,0), что соответствует явному улучшению пунктов на $2,7 \pm 2,4$ ($p < 0,0001$; тест Вилкоксона). Через 5–6 дней все клинические симптомы и почти все субъективные купировались. При кашле это длилось 8 дней (в среднем). Во время периода наблюдения упала средняя температура тела в общей группе с $38,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$ до $37,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$.

Окончание лечения/показатели респондентов. Излечение или улучшение клинической симптоматики при конечном обследовании было зафиксировано более чем у 90% всех пациентов, принимавших участие в исследо-

Болят горло? Снижен иммунитет? **Имупрет®**



- уменьшает воспаление при заболеваниях горла (ангины, тонзиллиты)
- способствует повышению местного и общего иммунитета
- предупреждает развитие осложнений ОРВИ

Комбинированный фитопрепарат для лечения и профилактики заболеваний горла

Капли принимают не разбавленными, подержав некоторое время во рту перед проглатыванием

Дети с 1 года до 6 лет	по 10 капель, 5-6 раз в день
Дети школьного возраста	по 10 капель, 5-6 раз в день
Взрослые (с 18 лет)	по 25 капель, 5-6 раз в день
После исчезновения острых симптомов 3 раза в день не менее 1-й недели	

СОСТАВ ПРЕПАРАТА: корень алтея, цветы ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба, трава одуванчика. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика и лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), в том числе в раннем детском возрасте. Профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, известная аллергия на семейство сложноцветных, детский возраст до 1 года. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Во время беременности и кормления грудью препарат применять только по назначению врача. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Бионорика СЕ, D-92308 Ноймаркт/Германия. **РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ:** РК/ЛС-5 №020018 от 25.07.2013. **РАЗРЕШЕНИЕ НА РЕКЛАМУ:** № 4476 от 27.11.2013 г. до 25.07.2018 г. **Перед приемом препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

вании. Для определения результатов при завершении лечения учитывалось, был ли необходим переход на антибиотики в период наблюдения. Если антибиотик принимался, то пациент проходил осмотр вне зависимости от самого окончания лечения как нереспондент. 6,6% всех пациентов были переведены на антибиотики. Таким образом, были проанализированы результаты эффективности у 91,1%. Во всех группах он составил более 90%.

Переносимость. Только у 2 из 1190 пациентов во время периода наблюдения возникли нежелательные побочные действия лекарств, и помимо этого в подгруппе «дети от 2 до 5 лет, лечение каплями» был один случай прекращения приема препарата и один случай болей в желудке. В обоих случаях жалобы прошли через несколько дней. Сообщений о реакциях из-за повышенной чувствительности не было. Уровень побочных эффектов в размере 0,47% был незначительным в возрастной группе от 2 до 5 лет, в целом побочные эффекты в группе по переносимости составили только 0,17%. Тяжелых побочных эффектов не было.

Общая оценка врачей и пациентов по переносимости. Независимо от лекарственной формы, переносимость препарата была преимущественно охарактеризована как «очень хорошая» (врачи: 65,0%; пациенты: 60,6%) или «хорошая» (врачи: 30,5%; пациенты: 32,7%). В очень редких случаях переносимость была оценена как «умеренная» (врачи: 3,7%; пациенты: 5,5%) и только в единичных случаях – как «плохая» (врачи: 0,6%; пациенты: 0,9%) или «очень плохая» (врачи: 0,2%; пациенты: 0,3%). Доля очень хорошей переносимости росла вместе с возрастом детей (врачи: дети 2–5 лет – 59,6%; дети 6–11 лет – 63,2%; дети 12–17 лет – 73,7%; пациенты – 54,7%, 59,1%, 69,7% соответственно).

Инфекции верхних дыхательных путей принадлежат к самым распространенным инфекционным заболеваниям в детском возрасте и первично вызваны вирусами. Как правило, инфекция проходит сама собой, в среднем продолжительность заболевания составляет от 7 до 10 дней. У детей, однако, часто происходит присоединение бактериальной инфекции (в среднем, около 30% пациентов с воспалением глотки), которая потом может вызвать осложнения, что связано с необходимостью приема антибиотиков. Очень важно поддержать собственную иммунную систему организма еще в начальной фазе заболевания, это позволит предотвратить возникновение бактериальных осложнений и приема антибиотиков. В настоящем исследовании после назначения Имупрета только у 6,6% из всех пациентов был необходим переход на системный прием антибиотиков.

Таким образом, параллельно с очень незначительным процентом побочных эффектов, применение растительных препаратов способствует стимуляции иммунитета. Результаты этого исследования подтвердили очень хорошую переносимость препарата. Только два пациента (0,17%) из большой группы пациентов (n=1190) сообщили о гастроинтестинальных побочных эффектах, которые очень быстро прошли.

В ходе оценки переносимости, как пациенты, так и врачи, вне зависимости от возраста детей, в абсолютном большинстве дали очень хорошую или хорошую характеристику (врачи – 95,5%; пациенты – 93,3%). Поскольку маленькие дети не очень хорошо и охотно могут проглотить драже, то для них и для школьников была выбрана жидкая форма лекарственного средства.

Удовлетворенность препаратом и его хорошее восприятие отразились на общей переноси-

мости препарата пациентами. В процессе этого исследования 96,6% пациентов регулярно принимали препарат, при этом полностью соблюдались инструкции по дозировке в зависимости от возрастной группы.

Публикации по ведущим клиническим исследованиям описывают, что у пациентов, принимавших Имупрет®, зафиксировано более быстрое выздоровление, чем в группе сравнения. В наблюдении в течение более длительного периода (несколько месяцев) было отмечено меньше рецидивов. Несмотря на открытую форму исследования, результаты свидетельствовали о хорошей эффективности препарата. В отношении объективных и субъективных симптомов более 90% детей продемонстрировали существенное улучшение или полное выздоровление. Данные имеющихся исследований, которые были проведены в условиях стационара детских клиник, продемонстрировали, что препарат у детей с начинающейся инфекцией дыхательных путей обеспечивает безопасность терапии и высокую эффективность.

Выводы

Имупрет® является растительным лекарственным препаратом для лечения рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей. Он стимулирует иммунную систему, обладает антибактериальными и противовирусными свойствами и снижает симптомы воспаления слизистой дыхательных путей. Если прием Имупрета начат своевременно, он может предотвратить развитие бактериальной инфекции. Поскольку препарат выпускается в форме драже и в форме капель, это дает дополнительное удобство в выборе, в зависимости от возраста. Учитывая очень хорошую переносимость, Имупрет® подходит для лечения детей и подростков.

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», 2(24), 2009, стр. 1–5.

Современные пути коррекции микроэкологических расстройств кишечника у детей



Шадрин О.Г.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Взаимоотношения между человеком и микроорганизмами чрезвычайно сложны. При первом контакте с внешней средой новорожденный сталкивается с разнообразными представителями микробной флоры, которые заселяют различные биотопы организма (кожные покровы, слизистые оболочки, дыхательную, мочевыводящую, пищеварительную системы). В дальнейшем микроорганизмы играют важнейшую роль в периоде адаптации ребенка, в поддержании функциональной активности всех органов и систем: принимают участие в процессах метаболизма, формировании системы иммунитета, детоксикации ксенобиотиков и т.д. При этом микробная флора изменяет свой качественный и количественный состав в зависимости от различных эндо- и экзогенных факторов, например, лекарственных средств (особенно антибиотиков) и их метаболитов, стресса и радиации, солей тяжелых металлов и других. При выраженных изменениях микробной флоры возникают различные отклонения обменных процессов, расстройства, играющие важную роль в патогенезе многих заболеваний, в частности, болезней пищеварительной системы.

Стабильности состава микрофлоры кишечника способствует целый ряд факторов: физиологическая перистальтика тонкого кишечника; целостность эпителиального покрова, выстилающего кишку; факторы системы иммунитета слизистой оболочки кишечника; нормальное функционирование илеоцекального клапана, предотвращающего колонизацию подвздошной кишки микроорганизмами из толстого кишечника, а следовательно и развития синдрома избыточного бактериального роста.

Нормальная флора кишечника в организме выполняет ряд важнейших функций: участвует в процессе пищеварения; синтезирует необходимые для организма витамины, ферменты, аминокислоты; прояв-

ляет бактерицидное и бактериостатическое действие в отношении патогенной микрофлоры, тормозит рост и размножение условно-патогенных микроорганизмов; способствует регуляции иммунного ответа, стимулирует синтез иммуноглобулинов класса А, естественных антител, участвует в морфогенезе иммунной системы, существенно влияет на метаболические процессы и выступает как основной механизм его неспецифической защиты, утилизирует непереваренные соединения и инактивирует биологически активные вещества, выделяемые с пищеварительными соками; синтезирует витамины группы В (B_1 , B_2 , B_6 , B_{12}), витамин К, способствует всасыванию жирорастворимых витаминов А и D.

Клинические проявления дисбиоза кишечника неспецифичны. Однако в клинической картине различных заболеваний пищеварительной системы можно выделить симптомы, вызванные дисбалансом микрофлоры:

- ❖ синдром кишечной диспепсии, сопровождающийся метеоризмом, урчанием, вздутием живота; дискомфортом и ощущением тяжести; абдоминальными болями и неустойчивым стулом.
- ❖ синдром нарушенного пищеварения, сопровождающийся стеатореей, нарушением всасывания жирорастворимых витаминов и нарушением водно-электролитного баланса.
- ❖ астеновегетативный синдром

(интоксикация, гипо-, авитаминоз и т.д.).

Отражением дисбактериоза кишечника чаще всего является неустойчивый стул (диарея или запор, или чередование запора с диареей), различной интенсивности боли (спастические, тупые, ноющие), диспепсические явления (тошнота, отрыжка, рвота).

Одним из наиболее агрессивных факторов, влияющих на функционирование нормальной микрофлоры кишечника, являются лекарственные средства, особенно антибактериальные препараты. Комплекс патологических сдвигов в составе кишечной микрофлоры с соответствующими клиническими проявлениями, связанными с дисбактериозом, который развивается вследствие приема антибиотиков, в зарубежной литературе определяют как антибиотик-ассоциированную диарею (antibiotic-associated diarrhea).

Согласно современной классификации, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) – это три или более эпизода неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более, развившихся на фоне или в течение 8 недель после приема антибактериальных средств. По разным данным она встречается у 5–25% пациентов, получавших антибиотики. В ряде случаев наблюдаются дисбиотические нарушения с доминированием конкретного микроорганизма: стафилококковый, протейный, эшерихиозный, грибковый, и различными ассоциациями указанных микроорганизмов. Ассоциативные формы дисбактериоза отличаются от мономикробных более выраженной агрессивностью, высокой резистентностью к антибактериальной терапии, грубыми структурными изменениями слизистой оболочки кишечника. Наиболее неблагоприятными считают ассоциации стафилококка с другими видами микроорганизмов, особенно клебсиелой, кандидами и синегнойной палочкой.

Наиболее тяжелыми проявлениями антибиотик-ассоциированной диареи является *Clostridium difficile* – ассоциированный колит.

Выявление псевдомембран, гиперемированной, рыхлой слизистой при эндоскопическом обследовании прямой кишки указывают на тяжелое проявление *Clostridium difficile* ассоциированного колита – псевдомембранозного колита. Эндоскопическая картина, а также типичные клинические симптомы (боль в животе, повышение температуры тела до 40 градусов, частый 10–20 раз в сутки жидкий стул с примесью слизи и крови, признаки тяжелого эндотоксикоза, резкие изменения в общеклинических анализах крови, мочи, копрограмме) достаточны для диагностики этого заболевания в любом возрасте.

Вопросы лечения ААД до настоящего времени полностью не разработаны. Главной составной терапии является отмена вызвавших ее антибактериальных средств. При этом всегда необходимы мероприятия, направленные на ликвидацию обезвоживания и нормализацию баланса электролитов, применение энтеросорбентов. При терапии ААД эффективны метронидазол, ванкомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, фторхинолоны, бактрим.

Особое место в профилактике и терапии заболевания занимает коррекция микроэкологии кишечника с помощью пробиотиков, метаболитов бактерий – симбионтов и продуктов функционального питания. Одним из наиболее перспективных направлений коррекции микробиологических нарушений человека является применение нового класса противомикробных препаратов, сочетающих в себе пробиотики и пребиотики.

Пребиотики, к которым относятся неперевариваемые компоненты пищи – низкомолекулярные углеводы: фрукто- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол имеют исключительное значение в поддержании нормальной микроэкологии кишечника. Пребиотики не подвергаются гидролизу пищеварительными ферментами, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительной системы и являются субстратом для выборочной стимуляции роста, а также метаболической активности бактерий (в част-

ности, бифидо- и лактобактерий), которые заселяют толстый кишечник. Пребиотики имеют селективное воздействие на индигенную микрофлору без усиления роста и размножения токсигенпродуцирующих клостридий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактерий.

Наибольшее количество исследований пробиотиков посвящено проблематике предотвращения желудочно-кишечных инфекционных заболеваний, таких как вирусная и бактериальная диарея. В этом плане справедливо выделить многочисленные публикации об эффективности и безопасности включения в комплексную терапию заболеваний ЖКТ *L. rhamnosus GG*.

L. rhamnosus GG (LGG) была впервые выделена из организма человека в 1983 г. и применяется в продуктах питания с 1990 г. Штамм имеет все характеристики и свойства, предъявляемые к оптимальному пробиотику, включая прекрасную выживаемость и транзитную колонизацию в желудочно-кишечном тракте, которая основана на способности прикрепляться к эпителиальным клеткам ЖКТ. Успешное выделение штамма LGG из кала позволило провести исследования зависимости эффекта от дозы препарата и, таким образом, найти оптимальную дозировку для профилактики и терапии множества заболеваний. Большинство исследований (в Польше, Индии, Перу и др.) проводились с участием детей и их результаты показали выраженный, статистически значимый положительный эффект, выраженный в снижении длительности течения и профилактики острой диареи. Аналогичные исследования, проведенные в Петровской больнице (Россия), также показали существенную разницу в пользу терапии с включением LGG, при сравнении с плацебо при лечении ротавирусной и недифференцированной диареи (у 27% пациентов причиной диареи был ротавирус). Было проведено восемь смешанных контролируемых исследований с участием 988 человек, преимущественно детей, госпитализированных в дневной стационар в связи

с обезвоживанием, показавших, что прием LGG существенно снижает длительность течения острой диареи в сравнении с плацебо.

Механизм действия *L. rhamnosus* GG изучался в многочисленных исследованиях, проведенных как экспериментально, так и *in vitro*, которые показывают, что прием *L. rhamnosus* GG приводит к:

- ❖ снижению интенсивности роста патогенов в пищеварительном тракте.
- ❖ снижению транслокации кишечных бактерий в ткани.
- ❖ улучшению состояния/нормализации барьера слизистой оболочки, высоты ворсинок, целостности клеток слизистой оболочки.
- ❖ увеличению числа антител-продуцирующих клеток.
- ❖ модуляции иммунной реакции, активации системного иммунного ответа с участием макрофагов и дендритных клеток.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что *L. rhamnosus* GG способна вырабатывать специфические белки, оказывающие влияние на целостность и структуру клеток слизистой оболочки, а также уровень их апоптоза-пролиферации, стимулировать выработку и экспрессию фактора транскрипции NF-κB, являющегося центральным активатором иммунного ответа, а также толл-подобных TLR1 и TLR2, которые являются посредниками в процессе опознавания бактерий и клеточной сигнализации.

Экспериментальные исследования и исследования, проведенные в искусственных условиях, свидетельствуют, что *L. rhamnosus* GG подавляет рост патогенной флоры и препятствует ее транслокации в кровотоки и внутренние органы, улучшает как системный, так и локальный иммунный ответ, а также стабилизирует барьер слизистой оболочки во время инфекции, снижая таким образом, длительность и тяжесть ее течения.

Когда речь идет о положительном влиянии пробиотиков на организм человека, нужно учитывать

такой важный критерий, как дозировка пробиотического штамма. Кроме дозировки пробиотической культуры, важно также учитывать и показания к применению, поскольку существуют указания на то, что ежедневная норма потребления зависит от состояния здоровья пациента. Нижний порог ежедневной нормы потребления *L. rhamnosus* GG, который оказывает положительное влияние на здоровье, составляет 1×10^8 КОЕ/день. Положительное влияние на здоровье такого количества бактерий продемонстрировано в исследованиях при респираторных инфекциях и хронической диарее у детей.

Безопасность *L. rhamnosus* GG изучалась с 1990 г. Оказалось, что у пробиотической культуры *L. rhamnosus* GG практически нет групп риска. Она применялась в многочисленных клинических исследованиях, среди больных и здоровых, в различных возрастных категориях (дети, грудные и недоношенные дети) без возникновения каких-либо неблагоприятных побочных эффектов. Недавно опубликованный руководящий документ Европейской педиатрической ассоциации рекомендует применение *L. rhamnosus* GG при лечении диспептических заболеваний среди детей. *L. rhamnosus* GG получила документально подтвержденный статус безопасности от научного комитета Европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания. Согласно данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами США безопасность употребления *L. rhamnosus* GG изучена более обширно, чем безопасность любой другой пробиотической культуры.

Общепризнанным сегодня является мнение, что препаратами выбора в период антибактериальной терапии являются природнорезистентные пробиотики, прежде всего бифидобактерии и лактобациллы. Эти микроорганизмы отличаются достаточно консервативным метаболизмом и невысокой энергетической емкостью. Создание эффективных схем сочетанного применения пребиотиков и пробиотиков, в кото-

рых бы синергично сочетались положительные качества обеих групп препаратов, бесспорно, будет способствовать повышению эффективности лечения больных, особенно с инфекционными патологиями.

Появление на фармацевтическом рынке нового симбиотика Нормобакт L, включающего *Lactobacillus rhamnosus* GG, имеющего большую доказательную базу при лечении антибиотиками, позволяет существенно улучшить эффективность коррекции изменений в составе индигенного биоценоза за счет отмирания антибиотикочувствительной физиологической флоры при ААД. Нормобакт L включает – 4 млрд. *Lactobacillus rhamnosus* GG бактерий и фруктоолигосахариды, которые обеспечивают целостный подход к нормализации микрофлоры кишечника и повышают эффективность пробиотика. Устойчивость препарата позволяет сочетать его с антибиотиками, а легкость применения (1–2 саше в день, разводится как в жидкостях, так и в кашах) делает доступным для детей всех возрастов и взрослых. Длительность эффективного курса составляет, как правило, 10–14 дней. Нормобакт L эффективен как при ААД, так и при дисбиозе кишечника при пищевой аллергии, при длительной профилактике атопического дерматита у детей самого младшего возраста. Нормобакт L не содержит белков коровьего молока, лактозу, глютен и сахарозу. Назначение Нормобакта L с лечебной целью у пациентов с ААД оказывает нормализующее влияние на функции ЖКТ и способствует быстрому купированию симптомов диареи.

Следует отметить, что вопросы использования пробиотиков, совершенствования препаратов и схем их рационального применения становятся все более актуальными. В настоящей работе затронуты только некоторые аспекты данной проблемы. Рациональное использование накопленного опыта и его успешное воплощение в практику должны явиться в ближайшие годы генеральной линией в реализации проблемы улучшения микробиологического здоровья населения.

Список литературы

1. Антипкін Ю.Г. Профілактика та лікування мікро екологічних порушень у дітей раннього віку / Антипкін Ю.Г., Шадрін О.Г., Муквіч О.М. // Методичні рекомендації. Київ. 2008. 32 с.
2. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. 2004. Том 12: 3. С. 148–151.
3. Дисбактериоз кишечника: пути решения проблемы / под ред. В.А. Алешкина, С.С. Аванасьева. М. 2004. 24 с.
4. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н.П. Шабалова. М.: МЕДпресс-информ. 2011. 736 с.
5. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики (методическое пособие). М. 2001. 32 с.
6. Парфёнов А.И. Дисбактериоз кишечника / Парфёнов А.И., Осипов Г.А., Богомолов И.О. // ConsiliumMed. 2002. №2. С. 25–29.
7. Хавкин А.И. Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма // РМЖ. 2009. Т. 17 (4). С. 241–245.
8. Черников В.В., Сурков А.Н. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: принципы профилактики и лечения // Вопросы современной педиатрии. 2012. Том 11, №2. С. 48–55.
9. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: М.: ГРАНТ. 1998. 288 с.
10. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б.А. Шендеров // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. №3. С. 51–55.
11. Щербаков П.Л., Цветков П.М., Нечаева Л.В. Профилактика диареи связанной с приемом антибиотиков у детей // Вопросы современной педиатрии. Том 3, №2.
12. Fanaro S., Chierici R., Guerrini P. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. // Acta Paediatr. 2003. Vol. 91. С. 48–55.
13. А.А. Нижевич, Э.Н. Ахмадеева, В.Р. Амирова. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей. Лекция для врачей // Педиатрия. 2009. №27.
14. Alander M., Satokari R., Korpela R., Saxelin M., Vilpponen-Salmela T., Mattila-Sandholm T. et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 351–4.
15. Albers R., Antoine J.M., Bourdet-Sicard R., Calder P.C., Gleeson M., Lesourd B., et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. Br. J Nutr. 2005; 94: 452–81.
16. Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M., Ojetti V., et al. The effect of oral administration of on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. Aliment Pharmacol. Ther. 2001a; 15: 163–9.
17. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkanen H., Salminen S., Maunula L., et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. Pediatrics 1999; 104: e64.
18. Banasaz M., Norin E., Holma R., Midtvedt T. Increased Enterocyte Production in Gnotobiotic Rats Mono-Associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. Appl Environ Microbiol 2002; 68: 3031–3034.
19. Basu S., Paul D.K., Ganguly S., Chatterjee M., Chandra P.K. Efficacy of High-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in Controlling Acute Watery Diarrhea in Indian Children: A Randomized Controlled Trial. J Clin Gastroenterol 2009; 43: 208–13.
20. Braat H., van den Brande J., van Tol E., Hommes D., Peppelenbosch M., van Deventer S. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. Am J Clin Nutr 2004; 80: 1618–25.
21. Brouwer M.L., Wolt-Plompen S.A., Dubois A.E., van der Heide S., Jansen D.F., Hoijer M.A., et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy 2006; 36: 899–906.
22. Bruzzese E., Raia V., Gaudiello G., Polito G., Buccigrossi V., Formicola V. et al. Intestinal inflammation is a 2004; 20: 813–9.
23. Canani R.B., Cirillo P., Terrin G., Cesarano L., Spagnuolo M.L., De Vincenzo A., et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. BMJ 2007; 335: 340–5.
24. Cummings J.H., Antoine J.M., Azpiroz F., Bourdet-Sicard R., Brandtzaeg P., Calder P.C. et al. PASS-CLAIM – Gut Health and Immunity. Eur J Nutr 2004; 43: 118–73.
25. Dani C., Biadaioli R., Bertini G., Martelli E., Rubaltelli F.F. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. Biol Neonate 2002; 82: 103–8.
26. Di Caro S., Tao H., Grillo A., Elia C., Gasbarrini G., Sepulveda A.R., et al. Effects of *Lactobacillus* GG on genes expression pattern in small bowel mucosa. Dig Liver Dis 2005; 37: 320–9.
27. G.E. Schutze, R.E. Willoughby. *Clostridium difficile* infection in infants and children. Pediatrics. 2013. 131 (1): 196–200.
28. Walker N.A. Роль микрофлоры в развитии защитных функций кишечника / Walker N.A. // Педиатрия. 2005. №1. С. 85–91.
29. Van Niel C.W. Probiotics: not just for treatment anymore / Van Niel CW // Pediatrics. 2005; 115: 174–177.

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

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.

Биологически активная добавка не является лекарством. Перед применением препарата ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.

Ингаляционные формы амброксола в терапии секреторно–эвакуаторных нарушений респираторного тракта при острых бронхитах у детей



Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г.,
Жихарева Н.В., Самохин И.В., Ткаченко В.Ю.
ГУ «Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины»,
г. Запорожье

Мукоотропная терапия детей в возрасте от 1 года до 5 лет с острым бронхитом при помощи препарата Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения, или сиропа для перорального применения Лазолван®, 15 мг/5 мл, является высокоэффективным и безопасным методом ликвидации секреторно–эвакуаторных нарушений респираторного тракта. При наличии возможности проведения ингаляционной терапии эффективным методом выбора при сохраненном высоком профиле безопасности являются ингаляции препарата Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения посредством небулайзера. Более быстрое снижение клинической тяжести острых бронхитов у детей, получавших ингаляции Лазолвана®, связано с ускоренным восстановлением нарушенных секреторно–эвакуаторных механизмов бронхиального дерева.

В Украине терапия острого бронхита у детей осуществляется на основании рекомендаций национального протокола [1]. Согласно ему в качестве мукоотропного средства рекомендуется использовать амброксол.

Амброксол оказывает комплексное действие и способен прямо и косвенно влиять сразу на несколько звеньев острого воспалительного патологического процесса в бронхах, что обеспечивает оптимальную работу дыхательной системы при бронхите.

Фармакологические свойства амброксола обеспечивают разжижение бронхиального секрета, активацию движения ресничек мерцательного эпителия, секретomotorное действие, восстановление мукоцилиарного транспорта, противовоспалительный и антиоксидантный эффект, увеличение активности макрофагов, проникновение антибактериальных препаратов в альвеолярную ткань [2].

Амброксол является единственным стимулятором синтеза сурфактанта, который препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов; обеспечивает транспорт чужеродных частиц из альвеол в бронхи; улучшает скольжение бронхолегочного секрета по эпителию; усиливает мукоцилиарный транспорт. Под действием амброксола происходит не только увеличение размеров внутриклеточных телец, накапливающих вещество сурфактанта (плоские тель-

ца), но и увеличение содержания и активизация синтеза фосфолипидов в легочной ткани. Амброксол ингибирует фермент фосфолипазу А₂, которая играет ведущую роль в метаболизме поверхностно-активных фосфолипидов. Повышая количество сурфактанта, амброксол усиливает мукоцилиарный транспорт [3]. Установлено антиоксидантное действие амброксола [4], его противовирусная активность [5], способность увеличивать скорость пассивной диффузии антибиотика из плазмы крови в ткани легких [6].

Амброксол влияет на процессы воспаления путем действия на высвобождение и/или выработку провоспалительных цитокинов. Установлена способность препарата дозозависимо ингибировать высвобождение интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) мононуклеарами [7], IL-4 и IL-13 из стимулированных базофилов [8]. Ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно улучшить течение лейкоцит-обусловленного легочного повреждения в процессе воспалительной реакции, а также в результате антибиотикотерапии.

Таким образом, данные многих исследований указывают на многокомпонентность действия амброксола, поэтому данное лекарственное средство является мукоотропным препаратом первой линии терапии острых бронхитов у детей.



Таблица 1. Клинические показатели сравнительной оценки динамики состояния детей с острыми инфекционными бронхитами

Показатель	Количественные градации выраженности изменений показателей и их клиническая трактовка (в баллах)				
	0	1	2	3	4
Частота кашля	Нет	Единичные проявления, преимущественно утром	Редкие проявления в течение суток	Постоянный, но наиболее выражен по утрам	Постоянный в течение всех суток
Выраженность кашля	Нет	Незначительный	Сильный	Навязчивый, приступообразный	
Вязкость мокроты	Нет	Мокрота отходит легко	Мокрота отходит с трудом	Мокрота не отходит при свистящем дыхании или сильном кашле	
Выраженность одышки	Нет	Незначительная (при значительной физической нагрузке)	Умеренная (при умеренной физической нагрузке)	Значительная (при минимальной физической нагрузке)	Резко выражена (в покое)
Количество сухих хрипов	Нет	Единичные	Небольшое количество, преимущественно одного тембра	Обильные, разного тембра	
Количество влажных хрипов	Нет	Единичные	Небольшое количество	Обильные, преимущественно мелкопузырчатые	Обильные разнокалиберные

Важным элементом терапии заболеваний органов дыхания у детей является ингаляционное введение лекарственных средств (предпочтительно через небулайзер) для точной доставки необходимого количества препарата в очаг патологического процесса в респираторном тракте [9]. Такая методика является эффективной и у детей с острыми бронхитами, в том числе с тяжелым течением [10].

Небулайзерная терапия амброксолом потенциально также имеет ряд весомых преимуществ, гипотетически объединяющих как позитивные свойства самого лекарственного вещества, так и пути его доставки в очаг патологического процесса (слизистая оболочка бронхов). В Украине оригинальный амброксол для ингаляций представлен в виде раствора для ингаляций и перорального применения Лазолван® (Boehringer Ingelheim), 2 мл которого содержат 15 мг амброксола гидрохлорида. Выбор терапевтического средства обусловлен возможностями его применения при данной патологии и наличием позитивного влияния на течение заболевания.

Цель исследования

Повысить эффективность муколитической терапии при острых бронхитах у детей.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, болеющих острым бронхитом. Были сформированы 2 группы наблюдения (по 15 детей в каждой): 1) дети в возрасте от 1 года до 5 лет с острым бронхитом, получающие в составе стандартной терапии

ингаляции раствора амброксола (Лазолван® раствор для ингаляций и перорального применения, [Boehringer Ingelheim](#)) для небулайзерной терапии; 2) дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с острым бронхитом, получающие в составе стандартной терапии пероральный амброксол (Лазолван®, сироп 15 мг/5 мл, [Boehringer Ingelheim](#)). Критерии исключения из исследования: наличие у ребенка врожденных аномалий развития органов дыхания (Q30-Q34), муковисцидоз (E84).

Препарат Лазолван® раствор для ингаляций и перорального применения использовался в форме раствора, содержащего в 1 мл 7,5 мг амброксола, по 2 мл на одну ингаляцию, 2 раза в сутки на протяжении 7 дней. Препарат смешивался с физиологическим раствором 0,9% натрия хлорида в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. Согласно рекомендациям, указанным в аннотации к препарату, ингалируемый раствор перед использованием подогревался до 37,0°C.

Ингаляции производились при помощи компрессорного небулайзера Microlife NEB 100B (Италия) с классической бесклапанной системой небулайзерной камеры, активированной вдохом.

Во 2-й группе амброксол в форме сиропа (Лазолван® 15 мг в 5 мл) назначался детям в возрасте 2–5 лет по 2,5 мл 3 раза в сутки, младше 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в сутки. Сироп принимали во время еды. Длительность терапии – 7 дней.

Сопутствующая терапия включала применение симптоматических средств согласно национальным протоколам [1].

Клинический метод исследования состоял из оценки данных клинической картины заболевания, общеклинических методов исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи).

Сравнительная оценка динамики клинического состояния детей с острыми бронхитами проводилась в условных баллах (на основе адаптированной к детскому возрасту формализованной системы базовых клинических показателей для оценки состояния больных с обструктивными и необструктивными болезнями органов дыхания по В.Н. Савченко, 2001) [11] (табл. 1).

Полученные результаты обрабатывались с использованием статистического непараметрического критерия U Манна-Уитни. Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинкской декларацией (2008), и качественной клинической практики (GCP).

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что важными клиническими особенностями течения острых бронхитов у детей являются нарушения секреторно-эвакуаторной функции респираторного тракта, в качестве объективного показателя течения острых бронхитов у детей групп наблюдения была использована сравнительная оценка динамики клинических проявлений в баллах (табл. 1), результаты которой приведены в табл. 2, 3.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, 3, у

детей обеих групп в процессе терапии отмечалась прогрессивная положительная динамика всех исследуемых параметров, что характеризует правильный выбор мукоотропной терапии во всех случаях.

В то же время полученные результаты демонстрируют, что у детей, получавших ингаляции Лазолвана®, в сравнении с пациентами, получавшими перорально сироп Лазолван®, более быстро купировались все клинические проявления бронхообструктивного синдрома. Это проявилось как в суммах баллов по каждому дню заболевания в отдельности, так и в общей сумме баллов по симптомам за весь период болезни.

В отношении частоты кашля ингаляции Лазолвана® не только оказывали более быстрый эффект с первого дня терапии, но и были более эффективны на протяжении всего периода наблюдения. Такое влияние на частоту кашля можно объяснить более выраженным локальным воздействием ингалируемого раствора на мукоцилиарный аппарат дыхательных путей и быстрым очищением просвета респираторного тракта от патологического содержимого, вызывавшего раздражение рецепторов слизистой оболочки бронхов.

Это подтверждается и динамикой снижения показателей выраженности кашля у детей 1-й группы. Если в первые 3 дня терапии результаты были почти одинаковыми, то в последующий период отмечался более быстрый регресс данного симптома у детей, получавших ингаляции с применением раствора для ингаляций и перорального применения Лазолван®.

Таблица 2. Динамика клинических проявлений острого бронхита у детей, получавших Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения (средний балл)

Признаки	Дни болезни				
	1-й	3-й	5-й	7-й	Сумма баллов
Частота кашля	3,5±0,1	3,0±0,2	2,0±0,1	0,6±0,2	9,1
Выраженность кашля	2,0±0,2	1,8±0,2	1,0±0,1	0,6±0,2	5,4
Вязкость мокроты	1,7±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1	0,3±0,1	4,1
Количество сухих хрипов	2,1±0,2	1,3±0,2	0,2±0,1	0	3,6
Количество влажных хрипов	3,1±0,2	2,4±0,2	1,6±0,2	0,5±0,2	7,6
Выраженность одышки	0,4±0,1	0	0	0	0,4
Сумма баллов	12,8	9,6	5,8	2,0	30,2

Таблица 3. Динамика клинических проявлений острого бронхита у детей, получавших сироп Лазолван®, 15 мг/5 мл (средний балл)

Признаки	Дни болезни				
	1-й	3-й	5-й	7-й	Сумма баллов
Частота кашля	3,5±0,3	3,4±0,2	2,3±0,5	1,0±0,2	10,2
Выраженность кашля	2,0±0,1	1,9±0,1	1,4±0,2	0,8±0,1	6,1
Вязкость мокроты	1,8±0,1	1,4±0,1	1,0±0,2	0,8±0,1	5,1
Количество сухих хрипов	2,0±0,2	1,8±0,2	1,0±0,2	0	4,8
Количество влажных хрипов	3,0±0,2	2,9±0,2	2,4±0,2	1,0±0,2	9,3
Выраженность одышки	0,4±0,2	0,2±0,2	0	0	0,6
Сумма баллов	12,7	11,6	8,1	3,6	36,0

*Привязался кашель?
Возможная причина -
вязкая, липкая
мокрота.*

Лазолван®
амброксол

1. Разжижает мокроту
2. Очищает бронхи
3. Защищает легкие



РАЗ, ДВА, ТРИ: КАШЛЮ НЕ МЕСТО В ГРУДИ!

Показания к применению:

Кашель при:

- остром и хроническом бронхите;
- пневмонии;
- хронической обструктивной болезни легких;
- бронхиальной астме с затрудненным отхождением мокроты;
- бронхоэктатической болезни.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к амброксола гидрохлориду или другим компонентам препарата

Побочные действия

- тошнота, изменение вкуса, сухость во рту и горле, сыпь, крапивница

Способ применения и дозы:

	Детям 6 – 12 лет	Взрослым и детям старше 12 лет
Раствор для ингаляций и приема внутрь 15 мг/2 мл, 100 мл 1 мл = 25 капель	Для приема внутрь От 0 до 2-х лет: 1мл 2 раза в день От 2 до 5 лет: 1мл 3 раза в день От 6 до 12 лет: 2мл 2-3 раза в день	Для приема внутрь 4мл 3 раза в сутки
	Для ингаляций До 6 лет: 1-2 ингаляции по 2 мл. ежедневно Старше 6 лет: 1-2 ингаляции по 2-3 мл. ежедневно	Для ингаляций 1-2 ингаляции по 2-3 мл. ежедневно

Без рецепта. Перед применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению.

Раствор для приема внутрь и ингаляций 15мг/2мл РК-ЛС-5 №016719 от 27.09.2010
KZ93VBV00000351 от 05.08.2014 до 27.09.2015

В отношении снижения вязкости мокроты также обращает на себя внимание более быстрая позитивная динамика у детей 1-й группы в первые 3 дня лечения, что объясняется оптимальным путем доставки действующего лекарственного вещества. Аппликация амброксола непосредственно на слизистые оболочки дыхательных путей оказывала максимально эффективное локальное воздействие на патологически измененный характер секрета и оказалась более эффективной.

Такое позитивное действие, оказываемое ингаляциями Лазолвана® на секреторно-эвакуаторный механизм респираторного тракта, имело свое клиническое отражение в виде изменения количества сухих и влажных хрипов.

Сухие хрипы у пациентов 1-й группы в большинстве случаев купировались до 5-го дня терапии на фоне стабильно уменьшающегося числа влажных хрипов, что можно объяснить более ранним и полноценным восстановлением реснитчатого аппарата слизистых оболочек органов дыхания при использовании ингаляционного пути введения Лазолвана®. Естественно, что такая динамика удаления из просвета бронхов патологически измененной слизи приводила к более быстрому удалению вместе с ней питательной среды, способствующей колонизации бактериальной флоры на слизистых оболочках. Этот эффект Лазолвана®, раствора для ингаляций и перорального применения, вносит существенный вклад в профилактику бактериальных осложнений у детей, болеющих острым бронхитом.

Учитывая тот факт, что детям с одышкой проводилась бронхолитическая и мукоотропная терапия, динамика снижения выраженности данного симптома отражала не столько особенности течения непосредственно патологического процесса в бронхах, сколько ответ на проводимую терапию. Как видно из представленных данных, у детей 1-й группы положительная динамика выраженности одышки была более быстрой, особенно

в первые 3 дня заболевания, когда острота воспалительного процесса была максимальной.

У детей 2-й группы течение острых бронхитов характеризовалось не только более выраженной клинической симптоматикой в процессе терапии, но и отставанием динамики позитивных изменений от пациентов 1-й группы.

Ингаляции Лазолвана переносились детьми хорошо, нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не регистрировалось. Высокая безопасность препарата напрямую связана с его исключительно локальным воздействием, исключающим любые вмешательства в системные метаболические процессы. Это свойство препарата Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения, является особенно важным для пациентов раннего возраста, у которых его выбор может быть приоритетным.

Выводы

Таким образом, мукоотропная терапия детей с острым бронхитом при помощи препарата Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения, или сиропа для перорального применения Лазолван является высокоэффективным и безопасным методом ликвидации секреторно-эвакуаторных нарушений респираторного тракта.

При наличии возможности проведения ингаляционной терапии эффективным методом выбора при сохраненном высоком профиле безопасности являются ингаляции препарата Лазолван®, раствор для ингаляций и перорального применения посредством небулайзера. Более быстрое снижение клинической тяжести острых бронхитов у детей, получавших ингаляции Лазолван®, было связано с ускоренным восстановлением нарушенных секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева.

Список литературы

1. Наказ МОЗ України №18 від 13.01.05 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія».
2. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4(8). P. 1119–1129.
3. Wirtz H.R. Effekt von Ambroxol auf die Surfactantsekretion und-synthese von isolierten alveolaren Typ-II-Zellen // Pneumologie. 2000. Vol. 54. P. 278–283.
4. Antioxidant properties of Ambroxol / Nowak D., Antczak A., Krol M. [et al.] // Free Radic. Biol. Med. 1994. Vol. 16. P. 517–522.
5. Yang B. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels / B. Yang, D.F. Yao, M. Ohuchi // Eur. Resp. J. 2002. Vol. 19. P. 952–958.
6. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin / Spatola J. [et al.] // Drug Res. 1987. Vol. 37. P. 965–966.
7. Ambroxol inhibits interleukin-1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells / M. Bianchi, A. Mantovani, A. Errol [et al.] // Agents Actions. 1990. Vol. 31. P. 275–279.
8. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells / B.F. Gibbs, W. Schmutzler, I.B. Vollrath [et al.] // Inflamm. Res. 1999. Vol. 48. P. 86–93.
9. Lis G. Bronchiolitis. We know what is the reason and how to treat // Przegl. Lek. 2011. Vol. 68(1). P. 25–28.
10. Wang J. Bronchitis obliterans in children: report of two cases and literature review / J. Wang, Y. Yang, S.Y. Zhao // Zhonghua Er. Ke. Zhi. 2010. Vol. 48(10). P. 764–766.
11. Савченко В.Н. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных с хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких // Украинский пульмонологический журнал. 2001. №2. С. 46–50.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 3(54), 2014, стр. 25–28.

Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей



Чернышева О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Бронхиальная астма остается одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной педиатрии [16, 39]. За последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества случаев аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня и находится в центре внимания клиницистов различных специальностей [27]. По данным ВОЗ, около 300 млн. людей в мире страдают бронхиальной астмой [6, 16, 34]. Согласно имеющимся прогнозам, к 2025 г. этот показатель может составить 400 млн. [23]. Хронизация патологического процесса приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их активности, инвалидизации и смертности [11, 12, 18, 25, 41].

Последнее десятилетие XX века ознаменовалось сменой взглядов на патогенез бронхиальной астмы. Так, патофизиологическое определение бронхиальной астмы как переменное сужение бронхов сменилось на рассмотрение заболевания как хронического воспаления дыхательных путей [6, 37]. На современном этапе бронхиальная астма рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многообразные клетки и клеточные элементы – эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, макрофаги, медиаторы.

Этиология заболевания отличается многофакторностью и комплексностью. Многочисленные гены [13, 19], их взаимодействие с факторами внешней среды [13, 19], наследственная предрасположенность [27], реакция респираторной и иммунной системы [34], определяющая тяжесть течения, вирусно-бактериальный фактор [29, 33, 34] позволяют выделить различные

фенотипы бронхиальной астмы [40].

В соответствии с современными представлениями факторы риска развития бронхиальной астмы классифицируются на внутренние (врожденные, эндогенные) и наружные (экзогенные) [12]. Причинами возникновения патологических изменений при бронхиальной астме могут быть разнообразные триггеры, такие как вирусные инфекции, аллергены, физическая нагрузка, табачный дым, внешние химические загрязнители на фоне воздействия генетических факторов [38]. В детском возрасте в отличие от взрослых наиболее частыми их причинами являются вирусные инфекции.

Значимое влияние на развитие сенсibilизации дыхательных путей оказывают бытовые, эпидермальные, грибковые, пыльцевые ингаляционные аллергены. Кроме того, аллергенами могут выступать лекарственные препараты – антибиотики, особенно пенициллинового ряда, сульфаниламиды,

витамины, ацетилсалициловая кислота. В последние годы уделяется внимание различным респираторным инфекциям, вызывающим обструктивный синдром, – респираторно-синцитиальному вирусу, риновирусу, вирусу гриппа, парогриппа, хламидофильной, микоплазменной инфекции [38].

При всех формах бронхиальной астмы в воспалительный процесс вовлекаются тучные клетки и эозинофилы в качестве ключевых эффекторных клеток воспалительной реакции, что связано с их способностью вырабатывать широкий спектр преформированных или вновь генерированных медиаторов, действующих в дыхательных путях прямо или косвенно через нейрогенные механизмы [6]. Эозинофилы при бронхиальной астме часто локализованы в бронхах под базальной мембраной и высвобождают цитокины, активные радикалы кислорода, эйкозаниды, факторы роста, тромбоцитарный активировающий фактор, токсические гранулопротеины, способные вы-

зывать бронхоконстрикцию, повышение проницаемости сосудов, что, вероятно, способствует формированию гиперреактивности бронхов [12, 15]. Помимо этого, эозинофилы, взаимодействуя с нервными окончаниями, приводят к увеличению секреции ацетилхолина парасимпатическим отделом нервной системы.

Нейтрофилы высвобождают различные ферменты, реактивный кислород, цитокины, хемокины. Тучные клетки, находящиеся при бронхиальной астме в дегранулированном состоянии, являются источником аутоагонистов медиаторов, нейтральных протеаз, в частности триптазы. Макрофаги проявляют активность в процессе ремоделирования дыхательных путей за счет секреции факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов, основной фактор роста фибробластов [15].

Основными тремя компонентами современного определения бронхиальной астмы являются хроническое воспаление, бронхиальная обструкция и увеличенная бронхиальная реактивность [17, 42]. В результате этих патофизиологических изменений появляются характерные клинические проявления бронхиальной астмы – свистящее дыхание (визинг), одышка, стеснение в груди, кашель, продукция мокроты [17].

Вследствие анатомофизиологических особенностей в детском возрасте – узость просвета бронхов, повышенная васкуляризация дыхательных путей, недостаточная ригидность грудной клетки и эластичность легких, слабое развитие гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция бокаловидными клетками вязкой слизи – особенностями патогенеза бронхиальной астмы у детей являются преобладание отека слизистой оболочки и выделение слизи в просвет бронхов над спазмом гладких мышц.

Патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы включают прежде всего Th2-аллергическое и эозинофильное воспаление дыхательных путей,

гиперчувствительность бронхов, определенные нейроиммунные взаимодействия, гиперсекрецию, ремоделирование дыхательных путей.

С учетом того факта, что популяция больных с бронхиальной астмой отличается гетерогенностью, была предложена классификация этого заболевания по фенотипам [11, 26].

Различные авторы предложили следующие критерии для выделения фенотипа: наличие или отсутствие атопии, субтип воспаления (эозинофильный или неэозинофильный), тяжесть заболевания (интермиттирующая, персистирующая, фатальная), характер ответа на проводимое лечение (стероидрезистентная, β_2 -агонист-резистентная, с фиксированной обструкцией дыхательных путей), возраст начала заболевания (детская, подростковая, взрослая), наличие сопутствующей патологии, особенности триггерных факторов (вирусиндуцированная, индуцированная физической нагрузкой, аллерген-индуцированная, индуцированная действием нестероидных противовоспалительных и стероидных препаратов), эпидемиологические исследования (так называемые визинг-фенотипы) [2, 11].

Биологическое фенотипирование, основанное на выделении доминирующего подтипа воспаления и биологических маркеров, позволяет определить следующие фенотипы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный, агранулоцитарный [26].

Эозинофильный тип является наиболее изученным и связан с эозинофильной клеточной инфильтрацией, активацией этих клеток в очаге воспаления, выбросом медиаторов, являющихся биологическими маркерами данного воспалительного процесса. В большинстве случаев эозинофильный фенотип бронхиальной астмы связан с атопической формой заболевания, сочетающейся с атопическим дерматитом, аллергическим риноконъюнктивитом, обостре-

нием после контакта с аллергеном, дебютом в детском возрасте. Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы наиболее распространен в детском возрасте [9].

В большинстве случаев бронхиальная астма является атопическим заболеванием, в основе которого лежит измененная иммунная реактивность с развитием сенсибилизации, аллергического (иммунного) воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. При этом выявляется гиперпродукция общего и специфических IgE вследствие дифференцировки В-лимфоцитов в клетки, продуцирующие IgE, индуцируемыми аллергенами и контролируемые Т-лимфоцитами. Дендритные клетки и макрофаги расщепляют антигены до пептидов, способствуют ассоциации с молекулами гистосовместимости класса II и презентации Т-лимфоцитам-хелперам. Дендритные клетки эпидермиса, дермы (клетки Лангерганса), паракортикальных областей лимфоузлов, В-клеточных зародышевых центров селезенки поглощают антиген в тканях и доставляют в лимфоидные органы, в частности в селезенку и лимфатические узлы, для взаимодействия с Т-лимфоцитами. В результате этого процесса Т-лимфоциты активируются, что проявляется индукцией синтеза цитокинов, ростковых факторов с последующей пролиферацией клонов специфических Т-клеток. При контакте Т-лимфоцитов с дендритными клетками и макрофагами, взаимодействии CD28 с CD86 происходит развитие Th2-клеток [35].

Дисбаланс Th1- и Th2-опосредованных иммунных реакций в сторону преобладания Th2-пути иммунного ответа является ключевым фактором формирования предрасположенности к развитию реакций гиперчувствительности немедленного типа и имеет генетическую основу – атопическую конституцию. Однако средовые факторы играют также немаловажную роль в реализации фенотипических проявлений

атопии. Согласно «гигиенической гипотезе», в условиях недостаточного воздействия на организм инфекционных заболеваний и низкой экспозиции микробных компонентов формируется нарушение регуляции иммунной системы, в результате чего развиваются реакции гиперчувствительности как со стороны Th1-, так и со стороны Th2-опосредованных иммунных ответов [35]. Th1-клетки характеризуются продукцией большого количества INF- γ , фактора некроза опухолей бета (TNF- β) и IL-10, принимающих участие в реализации гиперчувствительности замедленного типа и медирующих иммунные ответы против опухолевых клеток и внутриклеточных патогенов через активацию макрофагов и цитотоксических Т-клеток. Также Th1-клетки вызывают клеточные ответы, приводящие к повреждению тканей, стимулируют гуморальные иммунные ответы [10].

Дифференцировка CD4⁺-клеток в Th2-клетки происходит благодаря наличию стероида 1,25-дигидроксивитамина, TGF- β , IL-4, продуцируемых тучными клетками и самими Th2-лимфоцитами. Th2-клетки являются основой гуморального иммунитета, включающего продукцию основных классов антител, и способствуют инфильтрации эозинофилов, подавлению развития внеклеточных патогенов, участвуют в патогенезе астмы и аллергии [10]. Они служат противовесом иммунных ответов, вызываемых Th1-клетками.

Торможение развития Th1-клеток, проявляющееся снижением продукции гамма-интерферона, повышением продукции Th2-клеток, приводящее к увеличению продукции IL-4, IL-13, вызывает нарушение соотношения Th1/Th2, что является показателем переключения продукции иммуноглобулинов разных классов В-клетками в направлении IgE и развитии IgE-опосредуемых аллергических реакций [21, 28, 35].

Был выполнен ряд работ, по-

священных исследованию функционального состояния регуляторных Т-клеток у больных с аллергическими заболеваниями, в частности при астме. При атопической форме бронхиальной астмы в результате недостаточной генерации регуляторных Т-клеток отмечается снижение функциональной активности Treg и, следовательно, смещение ответа в сторону Th2 [3]. Активизируясь, Th2-клетки продуцируют ряд лимфокинов – IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганды для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE [24, 26].

Кроме того, взаимодействие Т-хелперов с В-лимфоцитами активирует синтез IL-4, являющийся центральным цитокином аллергического ответа, способствует переключению синтеза IgM на IgE [8, 15]. Также доказана способность переключать синтез иммуноглобулинов на синтез IgE у IL-13, повышать продукцию IgE у IL-2, IL-5, IL-6. Таким образом, высокий уровень общего IgE у детей с бронхиальной астмой свидетельствует о влиянии Th2-цитокинового профиля на иммунный ответ.

Для эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы характерны повышение экспрессии специализированных рецепторов Fc RI, имеющих высокое сродство к IgE, повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение ретикулярной пластины базальной мембраны, гипертрофия гладкой мускулатуры [26]. Относительный риск астмы вследствие эозинофильного воспаления в популяции составляет около 50% [5]. Данный фенотип бронхиальной астмы характеризуется благоприятным течением и хорошим ответом на противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [26].

Неэозинофильная (нейтрофильная) астма характеризуется преимущественно нейтрофильным воспалением. До настоящего времени данный фенотип астмы

вызывает многочисленные вопросы о том, является ли этот тип уникальным или представляет определенную степень тяжести, обусловленную постоянной бактериальной колонизацией или опосредованным воздействием инфекции дыхательных путей. Неэозинофильная астма все чаще в последнее время рассматривается как важный клинико-патологический фенотип бронхиальной астмы у детей и взрослых [20]. Нейтрофильное воспаление характерно для детей с неатопической бронхиальной астмой и характеризуется агрессивным течением, выраженной деструкцией тканей, низким ответом на терапию кортикостероидами [4]. Данный фенотип ассоциируется с продуктами активных нейтрофилов – нейтрофильной эластазой, α_1 -антитрипсином, IL-8, IL-17, а поддержание нейтрофильного воспаления обусловлено ролью Th17-клеток [1].

В патогенезе бронхиальной астмы принимают участие и тромбоциты. Под влиянием аллергена они активируются, связывают Fc-рецепторами IgG- и/или IgE-антитела, выделяют медиаторы аллергии. В гранулах тромбоцитов содержатся гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор, лизоцим, β -лизины, лизосомальные ферменты, факторы, стимулирующие фагоцитоз и хемотаксис лейкоцитов, активирующие кининовую и свертывающую систему крови. Из α -гранул выделяется β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста гладкомышечных клеток, ингибитор активатора плазминогена [31, 36].

Источником цитокинов и хемокинов, поддерживающих секрецию факторов роста и эозинофильное воспаление, являются эпителиальные клетки. В ответ на аллергены эпителиальные клетки экспрессируют IL-25 (IL-17E), который играет важную роль в инициировании бронхиальной астмы.

При бронхиальной астме воспаление развивается в ткани изнутри и снаружи гладкомышечного

слоя центральных и периферических бронхов, а при наличии ночной астмы – в перибронхиальных тканях и альвеолах [15]. Эпителиальные клетки бронхов, вырабатывая провоспалительные молекулы, стимулируют воспаление дыхательных путей и подвергаются ремоделированию [36].

Усиленное взаимодействие между активированными и мезенхимальными клетками подслизистого слоя вызывает высвобождение большого количества цитокинов, которые способствуют развитию эозинофилии и стимулируют тучные клетки. Нарушения работы эпителия объясняет патогенез бронхиальной астмы, не связанный с IgE-опосредованными механизмами, что наблюдается при вирусиндуцированной астме, эндогенной бронхиальной астме, связанной с непереносимостью аспирина, профессиональной бронхиальной астмой [15].

В последние годы накоплены данные, подтверждающие участие синтезируемых *de novo* медиаторов липидного происхождения в формировании аллергических реакций, при этом показано определяющее значение метаболитов арахидоновой кислоты [89].

Арахидоновая кислота является одной из основных полиненасыщенных жирных кислот организма и составляет 6–21% от всех жирных кислот, которые входят в состав фосфолипидов, стероидных эфиров, триацилглицеролов. Ее освобождение происходит в результате воздействия на клетку токсинов, аллергенов, брадикинина и продуктов иммунных реакций, которые изменяют типы и геометрическую ориентацию фосфолипидов и активируют фосфолипазу A2. Метаболизм арахидоновой кислоты может протекать двумя путями: циклооксигеназным и липоксигеназным. Циклооксигеназный путь приводит к образованию простагландинов и тромбоксанов, простагландина при помощи циклооксигеназного фермента простагландинсинтазы, липоксигеназный путь – к образованию

различных лейкотриенов, моногидроксиэкозатетраеновых кислот и липоксинов, синтез которых зависит от действия определенных ферментов, находящихся в клетках.

Фермент 5-липоксигеназа катализирует первые два шага метаболизма арахидоновой кислоты в лейкотриены. Расщепление арахидоновой кислоты с помощью 5-липоксигеназы приводит к образованию нестабильного промежуточного продукта, а затем нестабильного и неактивного лейкотриена A4. Две последующие метаболические стадии ведут к образованию высокоактивных веществ. Результатом первой стадии является образование лейкотриена B4 при участии лейкотриен-A4-гидролазы. В следующей стадии происходит образование лейкотриена C4. Дальнейший ход ферментативного процесса приводит к образованию лейкотриенов D4 и E4. В процессе последующей биотрансформации лейкотриена E4 образуются продукты с низкой биологической активностью [22].

Сульфидопептидные лейкотриены C4, D4, E4 обладают мощным бронхоконстрикторным действием, в 1000 раз более сильным, чем гистамин, а по некоторым данным – в 10 тысяч и в 100 раз сильнее по сравнению с простагландинами [22]. Лейкотриен B4 обладает выраженной способностью повышать проницаемость сосудов, сильным хемотаксическим действием на лейкоциты, вызывая их приток в ткани, индуцирует высвобождение лизосомальных энзимов из нейтрофилов, способствует хемотаксису и хемокинезу эозинофилов. Его действие вызывает приток эозинофилов и нейтрофилов в легкие, способствуя развитию воспаления бронхов. Увеличение продукции лейкотриена B4 наблюдается в приступном периоде бронхиальной астмы у детей [22].

Основными эффектами цистеиниловых лейкотриенов являются: увеличение проницаемости микрососудов, приводящее к экссудации плазмы в стенки и просвет ды-

хательных путей и формированию отека; привлечение эозинофилов в дыхательные пути, вызывающих инфильтрацию бронхов с повреждением эндотелия и формированием гиперреактивности дыхательных путей; увеличение секреции слизи, которая при смешении с белками плазмы и разрушенными клетками эндотелия формирует слизистые пробки; выраженная бронхообструкция, обусловленная контракционным эффектом на гладкие мышцы дыхательных путей; ремоделирование базальной мембраны.

Особенности бронхоконстрикторного эффекта пептидолейкотриенов состоят в том, что в отличие от «гистаминового» бронхоспазма «лейкотриеновый» спазм бронхов развивается медленнее, но является более продолжительным.

Развитие ранней фазы аллергической реакции, возникающей спустя несколько минут после контакта с аллергеном, обусловлено действием бронхоконстрикторных медиаторов, лейкотриенов, простагландина-2, гистамина, тромбоксана A2, выделенных при дегрануляции тучных клеток. Для лейкотриенов характерно выраженное спазмогенное действие на гладкие мышцы, при котором наблюдается медленное, но стойкое их сокращение, то есть наиболее продолжительный бронхоспазм. Лейкотриен D4, действуя на гладкие мышцы, вызывает в 5–10 раз более сильный спазм, чем лейкотриен C4, и в 50–500 раз больший, чем гистамин [15].

Через 3–4 часа после контакта с аллергеном у больных бронхиальной астмой наступает поздняя фаза аллергической реакции, которая характеризуется гиперсекрецией слизи, отеком слизистой оболочки бронхиального дерева, инфильтрацией стенки дыхательных путей эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами и другими клетками с развитием гиперреактивности бронхов. Влияние на эти процессы оказывают метаболиты арахидоновой кислоты: простагландин-2, тромбоксан A2, лейкотриен B4,

моногидрооксизйкозаноиды [15].

Способность лейкотриенов вызывать бронхоконстрикцию, хемотаксис, секрецию слизи, отек слизистой оболочки бронхов, паралич мерцательного эпителия позволяет выделить их в группу ключевых медиаторов, обуславливающих формирование основных компонентов патофизиологического процесса при бронхиальной астме.

Хроническое воспаление в дыхательных путях при бронхиальной астме возникает вследствие патологической продукции аллергенспецифических IgE, их фиксации на слизистой оболочке дыхательных путей, индукции иммунного воспаления при участии эозинофилов, тучных клеток [15]. Комплексный процесс воспаления начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройств микроциркуляции, последующего взаимодействия первичных и вторичных эффекторных клеток и их медиаторов [15]. При воздействии антигенов на первичные эффекторные клетки, такие как эпителиальные клетки дыхательных путей, тучные клетки, макрофаги, происходит высвобождение медиаторов, способных вызвать воспалительную реакцию как немедленного типа (ранняя фаза), так и замедленного типа (поздняя фаза). При активации вторичных эффекторных клеток – клеток крови – эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов высвобождаются их клеточные продукты, увеличивающие и расширяющие воспалительную реакцию (поздняя фаза). Медиаторы воспаления могут быть как ранее образованные, синтезированные и хранящиеся в гранулах клеток (гистамин, аденозин, хемотаксический фактор анафилаксии эозинофилов и нейтрофилов, гепарин, серотонин, фактор, активирующий тромбоциты), так и вновь образующиеся, синтезируемые (лейкотриены, простагландины и тромбоксаны). В результате хронического воспаления возникает гиперреактив-

ность дыхательных путей, являющаяся ключевым механизмом в патогенезе заболевания, приводящая к появлению повторяющихся эпизодов свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды, как правило, связаны с распространенной, изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [6, 20].

При попадании в дыхательные пути неспецифических раздражителей происходит бронхоконстрикция, которая клинически проявляется кашлем. Бронхоконстрикция при этом является физиологическим процессом, защитным механизмом, не позволяющим различным агентам проникать в нижние дыхательные пути [6].

В соответствии с современными исследованиями фенотип описывает клинически наблюдаемые характеристики бронхиальной астмы, но не дает представления относительно этиологии заболевания и патофизиологических изменений. Поэтому в последние годы было предложено выделять эндотипы астмы, то есть подтип болезни, определяющий ее индивидуальные специфические функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз, учитывая молекулярные механизмы или ответ на фармакотерапию [26]. Однако в настоящее время нет унифицированных критериев, определяющих эндотип, но существуют критерии, позволяющие охарактеризовать определенный фенотип. К ним относятся особенности клинической картины, биомаркеры, физиология легких, генетические факторы, гистопатология, эпидемиология и ответ на лечение [26]. Было выделено 6 эндотипов астмы: аспириновая чувствительная астма, аллергический бронхолегочный микоз (аспергиллез), аллергическая

астма взрослых, свистящее дыхание у детей дошкольного возраста с положительным индексом предсказания астмы, тяжелая гиперэозинофилия с тяжелым дебютом, астма лыжников [7]. Сопутствующая патология (коморбидные состояния) не учитывается как определяющий параметр для эндотипа, поскольку она может влиять на фенотип, но не на эндотип.

У 50–80% детей бронхиальная астма формируется в раннем возрасте, при этом ее дебют в 40% случаев приходится на первые три года жизни. У 30–50% детей бронхиальная астма маскируется под острый обструктивный бронхит, часто на фоне острых респираторных вирусных инфекций [24].

Как правило, рецидивирующие симптомы бронхиальной обструкции развиваются в первые месяцы жизни, чаще всего на фоне инфекций нижних дыхательных путей. Однако, несмотря на широкую распространенность в раннем возрасте, у 60% детей приступы бронхообструкции исчезают к школьному возрасту. Наиболее специфичными симптомами астмы у детей раннего возраста являются свистящие дистантные хрипы (так называемый визинг) или сухой приступообразный кашель. При повторяющихся данных симптомах возможна диагностика бронхиальной астмы. Однако сложность заключается в том, что симптомы бронхообструкции могут встречаться у детей, которые не имеют астму, особенно у детей до трехлетнего возраста, что связано с анатомофизиологическими особенностями дыхательных путей или рецидивирующим воспалением, вызванным персистирующим течением инфекций [14].

На сегодняшний день нет четких критериев установки диагноза «бронхиальная астма» у детей раннего возраста. Однако, опираясь на опыт ведущих детских аллергологов, были выделены признаки, позволяющие уста-

навливать предварительный диагноз бронхиальной астмы у детей. К ним относятся: регистрация эпизодов бронхообструктивного синдрома чаще 4 раз в течение года, которые не всегда сопровождаются вирусной инфекцией; ночной кашель; кашель после физической нагрузки; уменьшение выраженности кашля или других клинических признаков бронхообструктивного синдрома после приема бронхолитических препаратов; наличие кашля, дистанционных свистящих хрипов или одышки, вызывающих пробуждение ребенка ночью, в предутренние часы; появление или нарастание симптомов бронхообструкции после бега, умеренной физической нагрузки; сезонный характер обострений; отягощенный семейный аллергологический анамнез; атопический дерматит в анамнезе ребенка; эозинофилия и повышение уровня общего IgE; позитивные результаты специфической диагностики [14, 24].

Для верификации диагноза бронхиальной астмы определен

круг исследований, включающий общий анализ крови, уровень общего IgE, потовую пробу (определение хлоридов пота), уровень α_1 -антитрипсина, туберкулинодиагностику, определение IgM и IgG к возбудителям коклюша, паракоклюша, цитомегаловируса, хламидийной инфекции, микоплазме, гельминтозов, рентгенисследование органов грудной полости (в прямой, боковой проекциях, с применением контрастирования для исключения пороков развития трахеи и бронхов), бронхоскопию, фиброгастроудоденоскопию, ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов, при необходимости – магнитно-резонансную томографию органов грудной полости, консультации оториноларинголога, невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, инфекциониста [24, 30, 32, 34].

Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей вызывает трудности у практических врачей и не превышает 9,5%, что является крайне неудовлетворительным, поскольку приводит к

недовыявлению астмы, позднему лечению и ранней инвалидизации [13].

Однако окончательно не выяснено, какие факторы регулируют переходы между острым воспалением, персистирующим заболеванием и ремоделированием дыхательных путей или длительное существование какого-либо из этих состояний. Понимание этих факторов могло бы стать очень важным вкладом в создание более эффективного лечения в будущем [34].

Таким образом, в настоящее время эволюция бронхиальной астмы широко исследуется, однако причины роста заболеваемости, инвалидности и смертности нуждаются в уточнении. Изучение причин, вызывающих развитие хронического воспаления при бронхиальной астме у детей, позволит улучшить диагностику заболевания, усовершенствовать терапию, снизить процессы ремоделирования дыхательных путей, что приведет к снижению инвалидизации и смертности пациентов.

Список литературы

1. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis // *Allergy*. 2011. V. 66. P. 989–998.
2. Curr Opin Allergy / Ruth H. Green, Chris E. Brightling, Peter Bradding // *Clin. Immunol.* 2007. Vol. 7(1). P. 43–50.
3. Dehzad N., Bopp T., Reuter S. et al. Regulatory T-cells more effectively suppress Th1-included airway inflammation compared with Th2 // *J. Immunol.* 2011. V. 186. P. 238–244.
4. Drews A.C., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children // *Allergy*. 2009. V. 64. P. 1597–1601.
5. Gibson P.G. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications // *Clin. Respir. J.* 2009. V. 3. P. 198–206.
6. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2011 // <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina2011ru.pdf>.
7. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of diseases entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. V. 127. P. 355–360.
8. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 4. P. 173–178.
9. Wang F., He X.Y., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma // *Eur. Respir. J.* 2011. V. 57. P. 643–648.
10. Wilson C.B. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation / C.B. Wilson, E. Rowell, M. Sekimata // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. V. 9. P. 91–105.
11. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // *Здоров'я України: медична газета*. 2008. №18/1. С. 19–21.
12. Антипкін Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // *Перинаталогія і педіатрія*. 2011. № 1(45). С. 19–23.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 5(56), 2014, стр. 84–90.

Доказательная база эффективности и безопасности ибупрофена в педиатрии



Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И., Гарбар И.И.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В статье приведен анализ мировой литературы последних лет, целью которого было изучение эффективности и безопасности применения ибупрофена в качестве антипиретика первой линии в педиатрической практике. Особое внимание привлекли исследования, в которых изучали фармакокинетику, эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей разного возраста, а также при использовании разных форм выпуска ибупрофена (суспензия, суппозитории).

По данным Американской академии педиатров (American Academy of Pediatrics, AAP), около трети обращений к педиатрам происходит по поводу лихорадки у детей. Лихорадка у детей зачастую приводит к внеплановым посещениям врача, телефонным звонкам пациентов педиатрам с целью консультирования и самостоятельному лечению лихорадочных препаратами, отпускаемыми без рецепта.

При лихорадке докторам необходимо сфокусировать свое внимание на повышении уровня комфорта, переносимости ее ребенком, а также на оценке тяжести состояния ребенка и выявлении серьезного заболевания, что способствует минимизации возможности развития осложнений от высокой лихорадки. Педиатр должен обратить внимание родителей на такие признаки переносимости лихорадки ребенком, как уровень активности, поиск симптомов серьезного заболевания, мониторинг адекватного потребления жидкости. Улучше-

ние уровня комфортного самочувствия ребенка должно быть первичной целью при приеме жаропонижающих средств, считают специалисты AAP.

Согласно отечественным рекомендациям, педиатр при назначении антипиретиков должен руководствоваться прежде всего клиническими показаниями – температурой тела ребенка более 38,5°C, для детей группы риска – более 38,0°C [1], а также учитывать возраст ребенка, поскольку не все применяемые у взрослых препараты используются в педиатрической практике. Некоторые препараты (ацетилсалициловая кислота, метамизол и др.) могут использоваться только по жестким показаниям или только с определенного возраста.

В связи с наличием ассоциации между синдромом Рейе и применением ацетилсалициловой кислоты, негативным влиянием метамизола на систему кроветворения (агранулоцитоз), а также вероятностью развития анафилактического шока на фоне

приема метамизола за последние 20 лет основной интерес исследователей и практических врачей был направлен на изучение жаропонижающего действия ибупрофена и ацетаминофена в педиатрической практике.

В мировой медицине ибупрофен является одним из самых назначаемых и используемых жаропонижающих средств, отпускаемых без рецепта. История применения ибупрофена начинается с 1970-х годов, когда его начали назначать как противовоспалительный препарат первой линии у взрослых. Необходимо отметить, что ибупрофен был одним из первых препаратов, исключенных из списка рецептурных, и наиболее успешным [2]. Во время свободной продажи ибупрофен в Великобритании стал наиболее популярным анальгетиком и антипиретиком как у детей (сейчас разрешено применение у детей с 3 месяцев), так и у взрослых [2].

Согласно фармакологической классификации, ибупрофен относится к классу нестероид-

ных противовоспалительных средств (НПВС), является производным пропионовой кислоты (АТС M01A E01). Его главные свойства – жаропонижающее и противовоспалительное действие – опосредованы ингибированием активности циклооксигеназы и, соответственно, синтеза простагландинов – медиаторов боли, воспаления и температурной реакции.

Ибупрофен обладает также анальгезирующим эффектом, что широко используется для купирования головной, зубной и других видов боли, в том числе и в детской хирургической практике. Ибупрофен обладает широким спектром действия, применяется в педиатрии как жаропонижающее средство, в ревматологии – при терапии ювенильных артритов, а в последнее время его противовоспалительная активность используется и в комплексе лечения воспалительных заболеваний легких у больных муковисцидозом [3–5].

Ибупрофен продемонстрировал положительное влияние на многие ткани при их остром воспалении. Кроме этого, были доказаны и другие эффекты ибупрофена: например, он ингибирует агрегацию тромбоцитов. Следует отметить, что ибупрофен восстанавливает сниженную активность полисегментоядерных лейкоцитов (прежде всего фагоцитоз), что, безусловно, является полезным эффектом при острых респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся лихорадкой [6]. Разнообразные исследования показали также положительное влияние ибупрофена при воспалительном процессе в легких, улучшение со стороны нервной системы при травме, положительные изменения в миокарде при инфаркте [7].

На данном этапе в детских лекарственных формах, которые представлены на фармакологическом рынке, ибупрофен используется в виде смеси дис-

тереоизомеров, включающих S(+)- и R(-)-энантиомеры в соотношении 50:50. Причем долго считалось, что именно первый связан с основными свойствами ибупрофена, что именно S(+)-энантиомер является единственной активной формой ибупрофена. Однако в последние годы доказано, что R(-)-энантиомер может усиливать синтез эндогенных каннабиноидов и тем самым влиять на обработку сигналов в головном мозге. В итоге – выраженное противоболевое действие ибупрофена.

Фармакокинетика ибупрофена у детей при пероральном приеме обусловлена хорошей пероральной абсорбцией – $T_{1/2}$ 0,3–0,9 часа, с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 45 минут [8]. После перорального применения ибупрофен абсорбируется быстро и почти полностью, если принимать его натощак, или через 1–2 часа – если применять после еды. Ибупрофен на 90–99% связывается с белками плазмы крови и проникает в синовиальную жидкость. Ибупрофен метаболизируется в печени до двух неактивных метаболитов с помощью цитохромов P450 и 2C9, 2C8, быстро и почти полностью выводится почками. Некоторое количество (10%) выводится в неизменном виде. Период полувыведения составляет 2 часа.

Именно быстрым метаболизмом и отсутствием образования активных метаболитов объясняется низкая токсичность ибупрофена и широкое терапевтическое окно в сравнении с ацетаминофеном.

Наблюдаются некоторые возрастные особенности фармакокинетики ибупрофена. При этом четко показано, что изменения значений периода полувыведения, объема распределения и концентрации рацемической смеси ибупрофена прогрессивно возрастают с периода новорожденности до 1–3 лет, дости-

гая в этом возрасте значений у взрослых. Следует отметить, что при ректальном способе введения ибупрофен быстро и почти полностью абсорбируется с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 45 мин., что практически не отличается от аналогичных показателей биодоступности пероральной лекарственной формы – суспензии. Такая хорошая биодоступность действующего вещества из ректальной формы важна в практической медицине, так как рвота, отказ от приема *per os* и др. могут затруднять использование суспензии ибупрофена. Ректальный путь введения – альтернативный и эффективный способ решения проблемы, что подтверждено доказательной базой.

М. Kyllönen и соавт. (2005), изучая фармакокинетику ибупрофена в свечах у детей и взрослых, включили в исследование 3 группы детей (в возрасте 1–7, 8–25 и 26–52 недель) и взрослых в возрасте 20–40 лет. Через 20 минут после введения ибупрофена и на протяжении 10 часов проводился забор крови с определением энантиомеров ибупрофена. Уже на 20-й минуте оба энантиомера определялись в образцах крови. Максимальная концентрация ибупрофена была выше у взрослых, чем у детей, а период полувыведения $T_{1/2}$ был выше у детей в возрасте 1–7 недель, что свидетельствует о большей абсорбции препарата у взрослых, но более быстром метаболизме у детей, особенно в возрасте 1–7 недель [2].

Параллельно с этим есть данные, что время распределения в плазме, а также клиренс (коэффициент очищения) НПВС, в том числе ибупрофена, у детей в возрасте 3 месяцев – 2,5 года выше по сравнению с данными показателями у взрослых, а вот время полувыведения не отличается от такового у взрослых, что отражает особенности фарма-

кокинетики НПВС и свидетельствует об их быстрой абсорбции у детей младшего возраста [9].

Фармакокинетика ибупрофена, а также других лекарственных средств (ЛС) у детей различных возрастных групп – интересный аспект для дальнейших исследований, поскольку описаны значительные изменения экспрессии ферментов, метаболизирующих ЛС, во время развития ребенка. Даже сейчас разные авторы представляют различные данные о фармакокинетике ибупрофена, несмотря на изученность этого действующего вещества. Так, например, при исследовании возрастных различий фармакокинетики и фармакодинамики ибупрофена у детей в возрасте 3 месяцев – 10,4 года R.E. Kauffman, M.V. Nelson (1992) определили задержку в 1–3 часа между пиковой концентрацией препарата в плазме и пиковым снижением температуры тела. По данным авторов, начало снижения температуры происходило раньше у детей младшего возраста. Также у них были выше максимальный антипиретический ответ и степень изменения температуры от начальной во времени, что предположительно объяснялось относительно большей поверхностью тела у младших детей и большей теплоотдачей [10].

R.D. Brown и соавт. (1992), исследуя фармакодинамику ибупрофена у детей, определяли его плазменную концентрацию у 153 детей с лихорадкой через 6 ч. после приема дозы действующего вещества из расчета 5 или 10 мг/кг массы тела. Максимальная концентрация ибупрофена наблюдалась за 2,5 часа до максимального снижения температуры, к этому времени концентрация препарата составляла уже 50% от максимальной. Площадь под кривой AUC ибупрофена была выше у детей в возрасте 2,5 года, а объем распределения и клиренс были

ниже у старших детей [11].

Параллельно с изучением фармакокинетики ибупрофена постоянно проводятся исследования клинических показателей эффективности, в том числе в сравнении с другими широко распространенными активными веществами (ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен).

В исследовании сравнительной эффективности ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена, проведенное группой французских ученых во главе с E. Autret (1997), были включены дети в возрасте 6–24 месяцев. Для оценки эффективности этих 3 активных веществ, которые использовались в возрастных дозировках, авторы выбрали такие критерии эффективности: площадь под кривой плазменной концентрации действующего вещества (AUC), процент снижения температуры тела, а также комфорт и самочувствие пациента, определяемые по специальным шкалам. В результате исследования было установлено, что наибольшая эффективность и улучшение самочувствия пациента в первые 6 часов наблюдались на фоне приема ибупрофена, что доказывает его выраженное противовоспалительное и жаропонижающее действие [12], что подтверждалось и площадью под кривой плазменной концентрации.

В то же время M.C. Nahata и соавт. (1991), изучая фармакокинетику ибупрофена у 17 лихорадящих детей в возрасте 3–10 лет, назначали препарат в разовой дозе 5 или 10 мг/кг. Авторами не было установлено прямой зависимости между дозой действующего вещества и жаропонижающим эффектом (т.е. сопоставимый ответ – жаропонижающий эффект отмечался при приеме и 5, и 10 мг/кг), не было зафиксировано возрастных особенностей фармакокинетики препарата в данной группе [13].

N. Moore и соавт. (2002) провели двойное плацебо-контролируемое исследование, цель которого заключалась в изучении переносимости ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена у 2815 пациентов (подростки и взрослые) с симптомами простуды и болью в горле. Оценка переносимости препаратов производилась по наличию значительных побочных эффектов. Частота побочных эффектов, зарегистрированных при приеме ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и ацетаминофена, составляла 12,0; 15,7 и 12,3% соответственно. Ибупрофен переносился значительно лучше в сравнении с ацетаминофеном и ацетилсалициловой кислотой. Побочные эффекты, которые были зафиксированы при приеме всех препаратов, отмечались в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (абдоминальная боль и диспепсия) [14].

Эти данные несколько изменяют общепринятое мнение о лучшей переносимости ацетаминофена и отсутствии его влияния на желудочно-кишечный тракт и являются важными для практических врачей при выборе препаратов-антипиретиков.

При сравнении жаропонижающей активности ацетаминофена и ибупрофена не найдено достоверных различий между степенью понижения температуры тела – в среднем на 1–2°C, началом действия препаратов – через 15 минут, временем развития пикового эффекта – 3–4 часа. Однако продолжительность антипиретического эффекта больше у ибупрофена – 6–8–10 часов по сравнению с ацетаминофеном – 4–6 часов, что, в свою очередь, отражается на кратности приема препаратов (каждые 4 часа для ацетаминофена и 6–8 часов для ибупрофена). Ибупрофен, как и другие нестероидные противовоспалительные средства, потенциально может вы-

зывать гастрит, однако нет данных, подтверждающих развитие такого побочного эффекта при применении ибупрофена в течение 3 дней с целью купирования лихорадки [15].

Выводы, сделанные I. Bjarnason (2007) при проведении анализа литературы, подтверждают, что из всех нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофен обладает наиболее хорошей гастроинтестинальной переносимостью [16]. Кроме того, побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, печени, почек, возникающие при применении ацетаминофена, протекают более тяжело и менее курабельны по сравнению с побочными реакциями, связанными с приемом ибупрофена. Это обусловлено образованием активных метаболитов ацетаминофена, их необратимым повреждающим действием на ткани органов [17]. Поражения печени у детей при применении ацетаминофена, согласно анализу литературных данных, встречаются чаще при более длительном приеме препарата, что связано с накоплением токсических метаболитов [18], а также при использовании высоких доз ацетаминофена (или частом неконтролируемом приеме) на фоне узости терапевтического окна этого действующего вещества и у детей, и у взрослых.

G.M. Allan и соавт. (2010) провели анализ 10 исследований (общее количество пациентов – 1078), пытаясь ответить на клинический вопрос, какой препарат все-таки является более эффективным – ибупрофен или ацетаминофен – в понижении температуры тела при лихорадке у детей, представив его в виде рекомендаций. По их данным, у ибупрофена выявлена большая антипиретическая активность. Частота побочных реакций обоих препаратов сопоставима, и при использовании данных активных веществ как жаропони-

жающих средств не было отмечено риска возникновения ни системных реакций, ни связи с синдромом Рейе, ни нефрологических, гастроэнтерологических осложнений [19].

Эти данные подтверждают то положение, что сегодня ибупрофен является препаратом первой линии при назначении антипиретиков по обновленным рекомендациям ВОЗ от 2011 года.

Данные о безопасности и большей эффективности применения ибупрофена у детей с лихорадкой подтверждает и мета-анализ, проведенный D.A. Perrott и соавт. (2004): авторами были проанализированы 17 слепых рандомизированных исследований, найденных в электронных базах данных с момента их основания до 2002 года включительно (всего 1820 пациентов). Была установлена общая тенденция, что антипиретическая активность ибупрофена, используемого в разовой дозе 5–10 мг/кг, была выше таковой ацетаминофена через 2, 4 и 6 ч. после приема. Прием разовых доз ибупрофена и ацетаминофена (5–10 мг/кг ибупрофена и 7–15 мг/кг ацетаминофена), использовавшийся у детей, имел сравнимый противоболевой эффект и высокий профиль безопасности [20]. При этом лекарственная нагрузка ибупрофена несколько меньше (мг/кг) в перерасчете на массу тела ребенка, чем ацетаминофена.

Относительная безопасность ибупрофена была продемонстрирована S.M. Lesko и A.A. Mitchell у детей с бронхиальной астмой [21]. Они показали, что ибупрофен не увеличивает риск развития бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой. В.А. Ревякина (2009) указала на высокую эффективность и относительную безопасность жаропонижающего препарата Нурофен® для детей у пациентов с аллергическими заболеваниями [22]. В то же время существуют сообщения

об установленной связи между использованием ацетаминофена как антипиретика у детей 1-го года жизни и увеличением риска возникновения симптомов бронхиальной астмы по достижении детьми 6–7-летнего возраста и повышением риска возникновения аллергических риноконъюнктивита и экземы на фоне использования ацетаминофена у детей как 1-го года жизни, так и 6–7 лет (International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Lancet, 2008).

На практике врачи используют одновременное назначение ибупрофена и ацетаминофена в виде различных схем. Такие схемы были изучены в ряде исследований, однако окончательных выводов об эффективности, особенно о безопасности комбинации 2 действующих веществ у детей пока нет.

A.D. Нау и соавт. (2009) провели изучение преимуществ и недостатков комбинированного приема ацетаминофена и ибупрофена у 156 детей с лихорадкой в возрасте 6 месяцев – 6 лет в рандомизированном контролируемом исследовании. Так, ибупрофен в комбинации с ацетаминофеном снижал лихорадку несколько быстрее, однако за период наблюдения пациентов не было зафиксировано увеличения показателя времени без лихорадки (т.е. не отмечено разницы) на фоне приема комбинации препаратов в сравнении с приемом только одного ибупрофена. В то же время передозировка препаратов при комбинированном приеме была зарегистрирована у 21% пациентов, что вызвало у исследователей сомнения по поводу необходимости использования комбинации жаропонижающих препаратов. В результате авторы рекомендовали применение ибупрофена, а не комбинации препаратов, поскольку вероятность передозировки и возникновения побочных реакций выше при

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **НУРОФЕН® для детей**

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 28 апреля 2012 года №313

Торговое название
Нурофен® для детей

**Международное
непатентованное название**
Ибупрофен

Лекарственная форма

Суспензия для приема внутрь (апельсиновая), 100 мг/5 мл

Состав

5 мл суспензии содержат
активное вещество – ибупрофен 100 мг,
вспомогательные вещества: сироп мальтитола, пиццелол, кислота лимонная, натрия цитрат, натрия хлорид, натрия сахаринат, камедь ксантановая, полисорбат 80, домифена бромид, апельсиновый ароматизатор 2M16014, вода очищенная.

Описание

Белая или почти белая суспензия сиропообразной консистенции с апельсиновым запахом

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидные противовоспалительные препараты. Пропионовой кислоты производные.

Код АТС M01AE01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция – высокая, связь с белками плазмы – 90%. Медленно проникает в полость суставов, задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме. В спинномозговой жидкости обнаруживаются более низкие концентрации ибупрофена по сравнению с плазмой. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму в желудочно-кишечном тракте и печени. Подвергается метаболизму в печени. Время достижения максимальной концентрации в плазме T_{max} – 1-2 ч. Период полувыведения – 2 ч. Выводится почками (70-90% от введенной дозы в виде ибупрофена и его метаболитов; в неизменном виде не более 1%) и, в меньшей степени, с желчью (менее 2%).

Фармакодинамика

Нурофен® для детей – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Оказывает обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Механизм действия активного вещества – ибупрофена обусловлен процессом обратимого ингибирования ферментов ЦОГ (циклооксигеназы), что приводит к уменьшению синтеза простагландинов. Действие Нурофена® для детей может продолжаться до 8 часов.

Показания к применению

Детям с 3 месяцев жизни до 12 лет в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства при:

- острых респираторных заболеваний
- гриппе
- детских инфекциях
- постпрививочных реакциях
- инфекционно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела
- головной и зубной боли
- мигрени
- невралгиях
- боли в ушах и в горле
- боли при растяжениях и других видах боли.

Способ

применения и дозы

Препарат принимают внутрь. В случае приема Нурофена® для детей вместе с пищей не следует отступать от рекомендованных дозировок и методов приема препарата. Перед употреблением тщательно взболтать флакон. Для точного отмеривания дозы препарата прилагается двусторонняя мерная ложка (емкостью 2,5 и 5 мл) или мерный шприц. 5 мл препарата содержит 100 мг ибупрофена.

Использование мерного шприца:

1. Плотно вставьте шприц в горлышко флакона.
2. Хорошо взболтайте суспензию.
3. Переверните флакон вверх дном и плавно потяните поршень вниз, набирая суспензию в шприц до нужной отметки.
4. Верните флакон в исходное положение и выньте шприц, аккуратно поворачивая его.
5. Поместите шприц в ротовую полость ребенка и медленно нажимайте на поршень, плавно выпуская суспензию.

После употребления промойте шприц в теплой воде и высушите его в недоступном для ребенка месте.

Лихорадка и боль

Дозировка для детей зависит от возраста и массы тела ребенка. Разовая доза составляет 5-10 мг/кг массы тела ребенка 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг на кг массы тела ребенка в сутки.

Детям в возрасте:

3-6 месяцев (вес ребенка более 5 кг): по 2,5 мл 3 раза в течение 24 часов, не более 150 мг в сутки.

6-12 месяцев (средний вес ребенка 6-10 кг): по 2,5 мл 3-4 раза в течение 24 часов, не более 200 мг в сутки.

1-3 года (средний вес ребенка 10-15 кг): по 5,0 мл 3 раза в течение 24 часов, не более 300 мг в сутки.

4-6 лет (средний вес ребенка 15-20 кг): по 7,5 мл 3 раза в течение 24 часов, не более 450 мг в сутки.

7-9 лет (средний вес ребенка 21-29 кг): по 10 мл 3 раза в течение 24 часов, не более 600 мг в сутки.

10-12 лет (средний вес ребенка 30-40 кг): по 15 мл 3 раза в течение 24 часов, не более 900 мг в сутки.

Не превышайте указанную дозу!

Постиммунизационная лихорадка

Одна мерная ложка или шприц на 2,5 мл детям в возрасте до 1 года, после 1 года, при необходимости, еще одна мерная ложка или шприц на 2,5 мл через 6 часов.

Не применяйте более 5 мл в течение 24 часов!

Продолжительность лечения:

- Не более 3-х дней в качестве жаропонижающего;
- Не более 5-ти дней в качестве обезболивающего.

Если лихорадка (температура) сохраняется, посоветуйтесь с врачом.

Побочные действия

Нечасто

- аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, различные кожные высыпания
- боль в животе, тошнота, диспепсия

Редко

- рвота, метеоризм, диарея, запор

Очень редко

- тяжелые реакции повышенной чувствительности: отек лица, языка и гортани, одышка, тахикардия, артериальная гипотензия (анафилаксия, отек Квинке или тяжелый шок)
- обострение бронхиальной астмы и бронхоспазма
- пептическая язва, прободение язвы или желудочно-кишечное кровотечение, мелена, рвота кровью (иногда с

летальным исходом, особенно у пожилых пациентов) язвенный стоматит, гастрит, обострение язвенного колита и болезни Крона

- головная боль
- острая почечная недостаточность, папиллонокротоз (особенно при длительном приеме), ассоциированные с повышением мочевины в сыворотке и отеками
- нарушения кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, агранулоцитоз). Первыми симптомами являются: лихорадка, боль в горле, поверхностные язвы в полости рта, гриппоподобные симптомы, выраженная слабость, необъяснимое кровотечение и появление кровоподтеков
- нарушения функции печени
- возможно развитие тяжелых форм кожных реакций, таких как буллезные реакции, включая многоформную эритему, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона
- Единичные случаи
- у пациентов с предрасполагающими аутоиммунными нарушениями (системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани) во время лечения ибупрофеном наблюдали симптомы асептического менингита, тахикардия, ригидность затылочных мышц, головная боль, тошнота, рвота, лихорадка или нарушение ориентировки
- асептический менингит

В связи с лечением НПВС сообщалось о развитии отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Эпидемиологические данные и данные клинических исследований позволяют предполагать, что применение ибупрофена (особенно в высоких дозах: 2400 мг/сут) и его длительный прием могут быть ассоциированы с небольшим повышением риска эпизодов артериального тромбоза (напр., инфаркта миокарда или инсульта).

При появлении побочных эффектов следует прекратить применение препарата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ибупрофену, ацетилсалициловой кислоте или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а также к другим компонентам препарата
- бронхиальная астма, крапивница, ринит, спровоцированные приемом ацетилсалициловой кислоты (салицилатами) или другими НПВП (нестероидными противовоспалительными препаратами)
- язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит)
- желудочно-кишечное кровотечение
- заболевания крови: гипокоагуляция, лейкопения, гемофилия, геморрагический васкулит
- почечная и/или печеночная недостаточность
- снижение слуха
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- детский возраст до 3 месяцев

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение Нурофена® для детей с антикоагулянтами может привести к усилению их действия.

Нурофен® для детей повышает концентрацию дигоксина, фенитоина, метотрексата, лития в плазме крови при одновременном применении с этими препаратами. Использование Нурофена® для детей вместе с диуретиками и антигипертензивными средствами снижает их эффективность.

Усиливает побочные эффекты минералокортикостероидов и глюкокортикостероидов (ГКС).



Особые указания

Следует оценить предполагаемую пользу и возможный риск прежде, чем давать ребенку Нурофен® для детей, если ребенок:

- в возрасте от 3 до 6 месяцев
- принимает другие болеутоляющие лекарства
- имеет в анамнезе язвенную болезнь, гастрит, язвенный колит, кровотечения из желудочно-кишечного тракта
- страдает заболеваниями печени или почек
- принимает непрямые антикоагулянты (препараты для приема внутрь, снижающие свертываемость крови), препараты для снижения артериального давления, диуретики (препараты для усиления мочеотделения), препараты лития, метотрексат, ГКС
- страдает бронхиальной астмой, крапивницей.

Передозировка

Симптомы: боли в животе, тошнота, рвота, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия.

Лечение: промывание желудка (только в течение часа после приема), активированный уголь, щелочное питье, форсированный диурез, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

100 мл суспензии помещают в полиэтилен-терефталатный флакон с крышкой из полиэтилена низкой плотности или полипропилена с прокладкой.

Каждый флакон в комплекте со шприцом-дозатором, упакован в картонную коробку вместе с инструкцией по применению на русском и государственном языках.

Условия хранения

Хранить в сухом месте, при температуре не выше + 25°

Срок хранения

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

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Производитель и упаковщик

«Бсм Лтд», Великобритания

Владелец регистрационного удостоверения

«Рекитт Бенкисер Хелскаэр Интернешнл Лтд», Великобритания, Дэansom Лейн, Халл, Ист Йоркшир, ХЮ8 7ДС, Великобритания

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии потребителей по качеству продукции (товара)

Ул. Достык, 86 «А», офис 116, Алматы, 050010, Республика Казахстан
Тел +7 727 2 72 88 04;
факс +7 7272 662796

Тел. горячей линии:

8-800-505-1-500 (звонок бесплатный)

E-mail: contact_ru@reckittbenckiser.com

применении комбинации препаратов, а эффективность не намного выше таковой при применении только лишь ибупрофена [23].

В то же время I.M. Paul и соавт. (2010) допускают использование комбинации препаратов ацетаминофена и ибупрофена на практике. В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном авторами, участвовали дети в возрасте от 6 до 84 месяцев с эпизодами повышения температуры тела до фебрильных цифр, которые рандомизированно были разделены на три группы в зависимости от получаемого лечения. Детям первой группы назначался ибупрофен, второй – одновременно разовые дозы ибупрофена и ацетаминофена, третьей – альтернирующая схема: ибупрофен, а через 3 часа ацетаминофен. Ибупрофен назначался в дозе 10 мг/кг массы тела, ацетаминофен – 15 мг/кг массы тела. Через 4 и 6 ч. исследования была показана лучшая антипиретическая активность комбинированной и альтернирующей схемы терапии по сравнению с назначением одного ибупрофена. Однако о побочных эффектах жаропонижающей терапии авторы не сообщают [24]. Кроме того, это исследование и подобные им проводились с незначительным количеством участников, т.е. не являются масштабными, что еще раз заставляет задуматься врача-практика о безопасности переменного или комбинированного назначения ибупрофена и ацетаминофена, об увеличивающемся риске побочных эффектов.

Таким образом, вопрос комбинированного назначения антипиретиков требует дальнейшего изучения для оценки его эффективности и безопасности.

В.Н. Тимченко и соавт. (2011) выполнили работу по изучению сравнительной эффективности и переносимости препарата Нурофен® для детей суппозитории ректальные (60 мг ибупрофена

в разовой дозе 5–10 мг/кг массы тела) и ацетаминофена (цефекон Д, суппозитории ректальные, в разовой дозе 10–15 мг/кг). В исследование были включены 76 детей с инфекционной лихорадкой в возрасте от 3 месяцев до 2 лет. Эффективность лечения лихорадки оценивали по темпам ее снижения, длительности жаропонижающего действия, кратности приема препарата, длительности лихорадки в целом, наличию нежелательных эффектов у детей. В первые 2,5 часа после использования жаропонижающих средств показатели температуры тела снижались, практически не различаясь в группе детей, у которых использовали свечи Нурофен®, и в группе детей, которым назначали ацетаминофен. В период от 3 до 5 часов наблюдения температура тела у детей, у которых использовали Нурофен®, была в среднем на 0,4–0,9°C ниже, а эффект – продолжительнее, чем в группе детей, у которых использовали свечи ацетаминофена, что свидетельствует о более выраженном антипиретическом эффекте ибупрофена (Нурофен® для детей) [25].

Израильские ученые провели премаркетинговое исследование ректальной формы ибупрофена, в которое было включено 490 детей, нуждающихся в жаропонижающей терапии. Каждый ребенок получил ибупрофен в форме ректальных суппозиториях в разовой дозе 5–10 мг/кг массы тела. После 3–7 дней лечения оценивались такие параметры, как отзывы родителей о применении свечей ибупрофена, возможные побочные реакции, необходимость сопутствующего использования других лекарственных средств. Степень удовлетворенности родителей была высокой – 4,50±0,47 (по шкале от 1 до 5), а 92,2% из них сообщили, что будут использовать данную форму ибупрофена в будущем. Побочные реакции были зарегистри-

рованы только в 1,63% случаев, наиболее распространенной из них является диарея [26].

В Украине ибупрофен как антипиретик для детей получил распространение сравнительно недавно. Последнее десятилетие широко используется препарат торговой марки Reckitt Benckiser Healthcare International Нурофен® для детей, который представлен в виде суспензии для перорального применения 100 мг/5 мл во флаконах 100 мл (с клубничным и с апельсиновым вкусами) для детей с 3 месяцев (от 5 кг), суппозиториях ректальных 60 мг для детей с 3 месяцев (от 6 кг). Нурофен® – оригинальная форма ибупрофена. Показаниями к применению Нурофена® являются: симптоматическое лечение лихорадки и боли различного генеза (включая лихорадку после иммунизации, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, боль при прорезывании зубов, боль после удаления зуба и другие виды боли, в том числе воспалительного генеза). Доза для детей должна подбираться в зависимости от возраста и массы тела ребенка: разовая – 5–10 мг/кг, максимальная суточная доза – до 30 мг/кг. Таблетированная форма Нурофен® 200 мг содержит среднетерапевтическую дозу ибупрофена, которая может применяться у детей начиная с 6 лет. Наличие нескольких форм позволяет подойти к лечению лихорадки у ребенка индивидуально с учетом возраста, клинических особенностей заболевания (назначение ректальной формы при продолжающейся рвоте).

Таким образом, приведенный анализ данных указывает, что педиатр при назначении антипиретиков должен руководствоваться прежде всего клиническими показаниями (температура более 38,5°C, а для группы риска – более 38,0°C), критерием улучшения самочувствия ребенка, а не снижением температуры тела как таковой. В этом плане

в первую линию выбора у детей входит ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг (оригинальный препарат Нурофен® для детей), что обусловлено высокой антипиретической активностью, более продолжительным жаропонижающим эффектом и противовоспалительным действием, хорошим профилем безопасности, нечастыми нежелательными эффектами.

Ибупрофен восстанавливает сниженную активность полисегментоядерных лейкоцитов, что, безусловно, является полезным эффектом при острых респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся лихорадкой, и способствует сокращению сроков заболевания. Важными преимуществами ибупрофена являются меньшая кратность приема (3

раза в сутки), широкое терапевтическое окно, отсутствие образования активных метаболитов в сравнении с ацетаминофеном. А разнообразие лекарственных форм ибупрофена (Нурофен – суспензии 100 мг/5 мл, ректальные суппозитории 60 мг, таблетки 200 мг (от 6 лет)) – хороший помощник врача-педиатра и родителей.

Список литературы

1. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Невідкладна педіатрія. К.: ФОП Сторожук О.В., 2011. 352 с.
2. Kyllönen M. Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration / Kyllönen M., Olkkola K.T., Seppälä T., Ryhänen P. // Paediatr. Anaesth. 2005. Vol. 15, suppl. 7. P. 566–573.
3. Beaver W.T. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2003. Vol. 135. P. 13–7.
4. Lands L.C. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial / Lands L.C., Milner R., Cantin A.M. et al. // J. Pediatr. 2007. Vol. 151, Suppl. 3. P. 249–254.
5. Han E.E. Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis / Han E.E., Beringer P.M., Louie S.G. et al. // Clin. Pharmacokinet. 2004. Vol. 43, №3. P. 145–156.
6. Skubitz K.M. Effects of ibuprofen on chemotactic peptide-receptor binding and granulocyte response / Skubitz K.M., Hammerschmidt D.E. // Biochem. Pharmacol. 1986. Vol. 35. P. 3349–3354.
7. Rockwell W.B. Ibuprofen in Acute-Care Therapy / W.B. Rockwell, H.P. Ehrlich // Ann. Surg. 1990. Vol. 211, №1. P. 78–83.
8. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2003. Vol. 135. P. 9–12.
9. Litalien C. Risk and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol / Litalien C., Jacqz-Aigrain E. // Paediatr. Drugs. 2001. Vol. 3, №11. P. 817–858.
10. Kauffman R.E. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response / Kauffman R.E., Nelson M.V. // J. Pediatr. 1992. Vol. 121, №6. P. 969–973.
11. Brown R.D. Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children / Brown R.D., Wilson J.T., Kearns G.L. et al. // J. Clin. Pharmacol. 1992. Vol. 32, №3. P. 231–241.
12. Autret E. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever / Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997. Vol. 51, №5. P. 367–371.
13. Nahata M.C. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children / Nahata M.C., Durrell D.E., Powell D.A., Gupta N. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991. Vol. 40, №4. P. 427–428.
14. Moore N. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain / Moore N., Le Parc J.M., van Ganse E. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2002. Vol. 56, №10. P. 732–734.
15. Lesko S.M. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years of age / Lesko S.M., Mitchell A.A. // Pediatrics. 1999. Vol. 104, №4 (www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/4/e39).
16. Bjarnason I. Ibuprofen and gastrointestinal safety: a dose-duration-dependent phenomenon // J. R. Soc. Med. 2007. Vol. 100, Suppl. 48. P. 11–14.
17. Vanden Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2013. Vol. 178. P. 26–32.
18. Ушкалова Е. Проблемы безопасности анальгетиков у детей // Врач. 2012. № 8. С. 32–36.
19. Allan G.M. Treatment of pediatric fever. Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? / G.M. Allan, N. Ivers, Y. Shevchuk // Canadian Family Physician. 2010. Vol. 56. P. 773.
20. Perrott D.A. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis / Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2004. Vol. 158, №6. P. 521–526.
21. Lesko S.M., Mitchell A.A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. 1995. 273. P. 929–933.
22. Ревякина В.А. Опыт применения ибупрофена у детей с аллергическими заболеваниями // Новости медицины и фармации. 2009. №5–6.
23. Hay A.D. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial / Hay A.D., Costelloe C., Redmond N.M. et al. // BMJ. 2008. Vol. 337. P. a1302.
24. Paul I.M. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children / Paul I.M., Sturgis S.A., Yang C. et al. // Clin. Ther. 2010. Vol. 32, Suppl. 14. P. 2433–2440.
25. Тимченко В.Н. Нурофен для детей суппозитории ректальные в терапии различной инфекционной патологии у детей раннего возраста / Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Павлова Н.В. и др. // Здоровье ребенка. 2011. №6(33) (<http://www.mif-ua.com/archive/article/26242>).
26. Hadas D. Premarketing surveillance of ibuprofen suppositories in febrile children / Hadas D., Youngster I., Cohen A. et al. // Clin. Pediatr. (Phila). 2011. Vol. 50, №3. P. 196–199.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка» 7 (50), 2013

©ИД Заславский

Макролиды при внебольничной пневмонии у детей: современные тенденции терапии



Мизерницкий Ю.Л.

ФГБУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ, г. Москва

Острые респираторные инфекции – наиболее частые заболевания у детей, особенно в первые годы жизни. Именно этим определяется их медицинская и социальная значимость. В Российской Федерации болезни органов дыхания у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития [1].

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – этиологически разнородная группа инфекций со сходными клиническими характеристиками в виде воспаления слизистых оболочек респираторного тракта. Наиболее серьезную проблему составляют инфекции нижних дыхательных путей, особенно пневмонии, что побудило ведущих экспертов страны разработать научно-практическую программу «Внебольничная пневмония у детей (распространенность, диагностика, лечение и профилактика)» (2011 г.), являющуюся практическим формуляром для практикующих педиатров. Согласно программе и современной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.), под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч. госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные

изменения), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2, 3].

Следует отметить, что основная часть смертности от ОРЗ связана именно с пневмониями у детей первых лет жизни – ежегодно в мире от них умирает 1,8 млн. детей в возрасте до 5 лет. По данным Госкомстата РФ, за период 1999–2008 гг. заболеваемость пневмонией среди детей и подростков составила 7,95–8,86 д, а умирают от этого заболевания около 1 тыс. детей в год [1, 2, 4]. Причем почти в четверти случаев (24%) пневмония выступает не основной, а конкурирующей причиной смерти больных [4].

Факторами риска летального исхода от пневмонии у детей являются:

- ❖ возраст до 5 лет и мужской пол;
- ❖ неблагоприятный преморбидный фон детей;
- ❖ низкий социально-экономический статус семьи;
- ❖ позднее обращение (или не обращение) за медицинской помощью;

- ❖ позднее поступление в стационар [4].

Чаще всего (у 95%) острые респираторные инфекционные заболевания имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) – бактериальную. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазмами, хламидиями, легионеллами, пневмоцистами), редко – грибковой.

Среди вирусных возбудителей ОРЗ наиболее частыми являются грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный, корона- и риновирус, ЕСНО- и Коксаки вирусы. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3–6 мес. и до 14 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*) [2, 5]. У младенцев и в подростковом возрасте велика этиологическая значимость атипичной флоры.

Диагноз пневмонии следует всегда подозревать при лихорадке выше 38°C в течение сут. и более, наличии одышки (более 50–60 в

Таблица. Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в России (n=715) [8]

Антибиотик	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК50, мг/л	МПК90, мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Джозамицин	96,0	1,5	2,5	0,125	0,5	0,03–128
Эритромицин	95,4	1,0	3,6	0,03	0,03	0,03–128
Мидекамицина ацетат	94,0	1,5	4,5	0,125	0,25	0,06–256
Спирамицин	93,7	1,0	5,3	0,125	0,25	0,06–256
Кларитромицин	92,7	1,6	5,7	0,03	0,03	0,03–128
Азитромицин	92,7	0,9	6,4	0,03	0,06	0,03–128

Примечание. Ч – чувствительные; УР – условно резистентные; Р – резистентные; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

мин. – у детей до 1 года, более 40 в минуту – у детей старше 1 года), втяжении уступчивых мест грудной клетки при дыхании (в отсутствие крупа и бронхообструктивного синдрома) [6].

Часто пневмония сопровождается выраженными реакциями со стороны крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускоренная СОЭ), однако следует помнить, что диагноз пневмонии является клинико-рентгенологическим и потому требует своего рентгенологического подтверждения.

Назначение антибактериальных средств патогенетически обосновано только при острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных бактериальной инфекцией дыхательных путей (т.е. при наличии клинически и инструментально определяемых бактериальных очагов, соответствующих гематологических сдвигов, обусловленных типичной или атипичной флорой) [5–7].

Применение антибактериальных средств для профилактики бактериальных осложнений острых респираторных инфекций, как правило, нецелесообразно и может касаться только проблемных категорий больных (ослабленных, с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных и т.п.).

Необходимо также иметь в виду, что по клинической картине и рентгенологическим данным определить этиологию пневмонии

не представляется возможным. Практически все методы этиологической диагностики имеют ретроспективный характер. Поэтому при назначении терапии руководствуются клиническими показаниями и эпидемиологической ситуацией.

При наличии показаний к системным антибиотикам выбор врачами стартового препарата осуществляется эмпирически с учетом вероятной этиологии и лекарственной чувствительности предполагаемого возбудителя.

Лечение пневмонии всегда желательно проводить в домашних условиях. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами пневмонии, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, дети с социально-неблагополучными условиями и пациенты раннего возраста (как правило, первого полугодия жизни) при невозможности организации их лечения в домашних условиях, а также при отсутствии улучшения в динамике терапии.

Всегда предпочтительна монотерапия пероральным лекарственным препаратом. Правильность выбора антибиотика подтверждает быстрая положительная динамика клинического состояния. При отсутствии таковой в течение 2 сут. решают вопрос о смене антибиотика или используют комбинацию препаратов для расширения антибактериального спектра.

Клинически типичную этиологию пневмонии, наиболее частыми возбудителями которой являются пневмококк *S. pneumoniae* и гемофильная палочка *H. influenzae*, можно заподозрить при наличии лихорадки с токсикозом, укорочения перкуторного звука, влажных хрипов (необязательно), лейкоцитоза и С-реактивного белка выше 30–60 мг/л в крови.

При этом препаратами выбора в педиатрической практике являются широкого спектра пенициллины – β-лактамы (амоксциллин, амоксциллин/клавуланат), а в качестве альтернативы могут быть использованы цефалоспорины II–III поколения [2, 7].

Все препараты из группы β-лактамов действуют бактерицидно. Механизм действия этих антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми «пенициллинсвязывающими белками». В результате нарушается синтез пептидогликана в микробной стенке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки.

Озабоченность врачей во всем мире вызывает постепенный рост антибиотикорезистентности возбудителей. Так, например, частота встречаемости пенициллинорезистентных штаммов пневмококка в США достигла 21,2%, в Испании – 22,9%, в Японии – 44,5%. В России эта проблема пока не столь актуаль-

на – по результатам многоцентрового проспективного исследования ПеГАС за период 1999–2009 гг. количество резистентных к амоксициллину штаммов пневмококка не превышало 11% [8].

Об атипичной пневмонии следует думать при лихорадке в отсутствие выраженного токсикоза, наличии массы мелких хрипов, их асимметрии, сопутствующем конъюнктивите, нормальном числе лейкоцитов и уровне С-реактивного белка в крови [6]. Наличие бронхообструктивного синдрома указывает на атипичный характер заболевания, поскольку он характерен для микоплазменной и хламидийной инфекции [9].

Возбудителями атипичных внебольничных пневмоний чаще всего являются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* Следует отметить, что этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие возросла до 25–40%, особенно у детей младенческого и подросткового возраста [2].

При атипичной пневмонии, как и при отсутствии положительного эффекта от лечения амоксициллином или аллергии на него, терапию осуществляют препаратами макролидного ряда. Помимо высокой чувствительности к ним атипичных (внутриклеточных) возбудителей макролиды одновременно проявляют высокую активность в отношении пневмококка. По результатам многоцентрового проспективного исследования ПеГАС за период 1999–2009 гг. количество штаммов пневмококка, резистентных к 14-, 15- и 16-членным макролидам, составило 8,2 и 6,3% соответственно (см. таблицу) [8].

Высокая эффективность использования макролидных антибиотиков в терапии внебольничных пневмоний связана со спектром их антимикробной активности, включающим большинство респираторных патогенов, в том числе атипичных (хламидии, микоплазмы, легионеллы) [10,

11]. Кроме того, макролиды не разрушаются β-лактамазами, которые вырабатывают некоторые причинно-значимые микроорганизмы (моракселла, гемофильная палочка). Практически ценным является то, что макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций [12, 13]. Даже присущая очень высоким дозам макролидов гепатотоксичность в применяемых в практике дозировках себя не обнаруживает [14]. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп!

Они высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать в детском возрасте. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми качествами, особенно детские формы (суспензии и саше), реже вызывают побочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры, что позволяет принимать их 1–2 раза в сутки коротким курсом.

Макролидные антибиотики являются липофильными соединениями, они хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы и ткани. По способности проникать через гистогематические барьеры макролиды превосходят β-лактамы. Несомненным достоинством макролидов является их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Концентрации антибиотиков, создаваемые в легочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете во много раз превышают минимальные подавляющие концентрации для чувствительных микроорганизмов.

Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает эффективность их применения в терапии бронхолегочных заболеваний [15].

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают и создают высокие концентрации в разных клетках – гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах, что имеет существенное значение при лечении пневмоний, вызванных именно внутриклеточными патогенными микроорганизмами – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Концентрации этих антибиотиков в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне в результате медленного их высвобождения из клеток. Установлено, что эти препараты, также обладают иммуностимулирующими свойствами [16, 17]. В частности, они повышают фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, активность Т-киллеров, что оказывает дополнительный эффект при лечении инфекций дыхательных путей.

Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение.

Антимикробный спектр макролидов обуславливает их широкое применение при инфекциях нижних дыхательных путей. Они эффективны у 80–90% больных с бронхитами и внебольничными пневмониями, что позволило западным врачам рекомендовать их в качестве монотерапии для лечения нетяжелой внебольничной пневмонии преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии [18].

Режимы антибиотиков, которые эффективны одновременно

в отношении типичной и атипичной флоры, ассоциированы с низким риском летального исхода по сравнению с режимами, активными только в отношении типичной флоры [19].

Поэтому все чаще назначаемым при внебольничной пневмонии антибиотиком первого выбора становится макролид, особенно с учетом высокой частоты микстов с участием атипичной флоры [20].

Среди современных макролидов особое внимание привлекает джозамицин, являющийся природным 16-членным антибиотиком в отличие от 14-членных (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин) и 15-членных (азитромицин). Различия химической структуры (лактонного кольца) имеют важное значение, так как к джозамицину не развивается устойчивость, связанная с эффлюксом и характерная для других макролидов. Это выделяет джозамицин из всей группы макролидных антибиотиков [21]. Он используется в практике уже с 70-х годов прошлого века.

Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом. По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам. Препарат оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *S. pneumoniae*, является модификация мишени вследствие диметилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы ри-

босомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин [22]. Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом), он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам сохраняется [23]. Таким образом, благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении значительной части пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [24]. Успешное применение джозамицина при внебольничной пневмонии обусловлено высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, в том числе ряда штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, и внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжелом течении заболевания у пациентов без серьезных факторов риска. Другими достоинствами джозамицина являются стабильная биодоступность при пероральном приеме независимо от приема пищи, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [15]. Он обладает минимальным числом побочных эффектов [14].

У взрослых пациентов без факторов риска продемонстрирована высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии [25].

В российском многоцентровом исследовании джозамицин показал высокую клиническую (92,8%) и бактериологическую (85,6%) эффективность, а также благоприятный профиль безопасности у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в несколько московских клиник [26].

Сегодня его рассматривают (зарегистрирован в 33 странах мира) как один из наиболее «мягких» препаратов первой линии, рекомендуемых при нетяжелом течении внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска [27].

Для педиатрической практики существенно важно наличие органолептически приемлемых и одновременно удобных лекарственных форм, обеспечивающих высокую комплаентность и приверженность пациентов терапии. Инновационной разработкой в этом отношении являются растворимые формы антибиотиков на основе технологии Солютаб, в частности диспергируемые таблетки джозамицина – Вильпрафен Солютаб. Подобная форма за счет контролируемого высвобождения обеспечивает удобство использования, максимальную биодоступность (независимо от приема пищи), минимальную частоту побочных эффектов, не действует на моторику желудочно-кишечного тракта. Суточную дозу для детей из расчета 40–50 мг/кг массы тела делят на 2–3 приема.

Безусловно, лечение пневмоний и других инфекций дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста, не ограничивается антибактериальными средствами, является всегда комплексным и строится с учетом преобладающих в клинической картине синдромов [28]. Очень важен учет фоновых состояний и сопутствующей патологии, профилактике и лечению которых также необходимо уделять должное внимание.

Список литературы

1. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В., Ермакова И.Н. и др. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2005; 3: 4–8.
2. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М., 2011.
3. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Под ред. Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий. Российское респираторное общество. М., 2009.
4. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. М., 2002.
5. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии. В кн.: Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М: Континент-Пресс, 2008; с. 41–4.
6. Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Острые респираторные заболевания. В кн.: Фармакотерапия детских болезней. Руководство для врачей. Под ред. А.Д. Царегородцева. М: Медицинское информационное агенство, 2010; с. 636–48.
7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). КМАХ. 2010; 12 (4): 319–31.
8. Зайцева О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями. Трудный пациент. 2010; 8 (9): 4–8.
9. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996.
10. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? Int J Infect Dis 2003; 7 (Suppl. 1): S5–12.
11. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice. New York, etc., 1995.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002.
13. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? РМЖ. 2011; 19 (18):3–7.
14. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.
15. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов. Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. 2006; 3 (5): 9–12.
16. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? J Antimicrob Chemother 2005; 55 (1): 10–21.
17. Robenshtok E., Shefet D., Gafer-Gvili A. et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1. CD004418. doi: 10.1002/14651858. CD004418pub3.
18. Halm E.A., Teirstein A.S. NEJM 2002; 347 (25): 2039–45
19. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. Педиатрия. 2011; 90 (6): 82–9.
20. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения. Клин. фармакология и терапия. 2005; 14 (4): 66–70.
21. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., Georgopoulos A. on behalf of The Austrian Bacterial Surveillance Network. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Austria. J Antimicrob Chemother 2004; 54:247–50.
22. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. Curr Opin Inf Dis 1999; 12:529–36.
23. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:3395–401.
24. Mensa J., Trilla A., Moreno A. et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin J Antimicrob Chemother 1993; 31 (5): 749–54.
25. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. КМАХ. 2007; 9 (1): 48–56.
26. Мухина М.А., Белоусов Ю.Б. Вильпрафен Солютаб® – современный подход к лечению внебольничной пневмонии. Трудный пациент. 2009; 10. http://t-pacient.ru/archive/tp10-09/tp10-09_605.html
27. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. Под ред. С.Ю. Каганова. В кн.: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Т. 1. М.: Медпрактика-М, 2002.

Хорошо забытое старое



Богадельников И.В., Ильин А.Ф., Вяльцева Ю.В., Мазина Э.Р.
Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского,
г. Симферополь

В статье представлен клинический случай тяжелого течения сепсиса у ослабленного ребенка с наличием иммунодефицита. Неделя интенсивного лечения не смогла купировать процесс. Попытки заставить организм самостоятельно бороться с инфекцией путем переливания СЗП, эритроцитарной массы и иммуноглобулинов принципиальных успехов не принесли. Для спасения ребенка было применено забытое старое средство – прямое переливание крови от донора больному.

Марина К., возраст 2 года 5 мес. Родилась с весом 2600 г. Беременность и роды протекали без особенностей. Находилась на грудном вскармливании, но массу набирала плохо с первых месяцев жизни. Часто болела ОРВИ, бронхитом. Наблюдалась рецидивирующая молочница вульвы. Не лечилась. Жилищно-бытовые условия неблагоприятные, так как квартира с сыростью и грибком.

Настоящее заболевание началось с симптомов ОРВИ 04.11.13 г., когда поднялась температура до 38°C, появились слизистые выделения из носа, вначале бесцветные, затем зеленого цвета. Позже возникла боль при глотании и появились налеты белого цвета в ротоглотке и на миндалинах.

Участковым врачом было назначено лечение цефодоксом, обработка слизистой ротоглотки орасептом. 08.11 все вышеперечисленные симптомы пропали, но появился редкий сухой кашель. Цефодокс был заменен на цефазолин. Через 5 дней лечения наступило улучшение, но 22.11. вновь поднялась температура до 39°C. Участковый врач констатирует ангину, видя налеты белого цвета на слизистой ротовой полости, миндалинах, язычке. В это же время появились творожистые выделения из вульвы.

Получила лечение: цефазолин в/м, обработка слизистой ротовой полости растворами хлорофиллипта и кандиды. На фоне лечения состояние ребенка продолжало ухудшаться. Усилились вялость, адинамия и сонливость, перестала пить, отказывалась от еды. Ротовая полость обрабатывалась матерью каждый час с помощью бинта, намоченного на палец и смоченного раствором кандиды. 25.11 ребенок перестал разговаривать (афония), налеты на слизистой ротовой полости оставались, появилось затрудненное дыхание, слева развился заушный лимфаденит.

И только 26.11. ребенок был направлен в городскую больницу приморского города Крыма.

В приемном покое детской больницы диагностированы: гнойно-некротическая ангина, тяжелое течение. Химический ожог слизистой ротоглотки. Некротический гингивит, некрозы в области свода неба, язычка и дужек миндалин. Правосторонняя пневмония.

В связи с тяжелым состоянием и нарастанием дыхательных расстройств через 12 часов ребенка перевели в отделение интенсивной терапии. В отделении при проведении прямой ларингоскопии обнаружены налеты белого цвета на слизистой ротоглотки и надгортан-

ника с участками некроза. Пленка грязно-серого цвета, снимается с трудом, налет не растирается между предметными стеклами, тонет в физиологическом растворе. После снятия налетов слизистая оболочка скудно кровоточит кровью темного цвета.

С учетом нарастающего отека слизистой на фоне выраженных проявлений интоксикации высказано предположение о дифтеритической природе поражения ротоглотки, в связи с чем введена противодифтерийная сыворотка. Произведена интубация трахеи с переводом на искусственную вентиляцию легких. В лечении назначены комбинация антибактериальных препаратов меронем + амицил + метрогил на фоне инфузионной терапии коллоидами и кристаллоидами. Однако продолжающееся ухудшение состояния ребенка вынуждает врачей перевести его тот же день в Республиканскую детскую инфекционную больницу в условиях реанимобили.

Причинами такого стремительного ухудшения состояния и отсутствия эффекта от проводимого лечения болезни следует считать:

Неблагоприятный преморбидный фон ребенка: недостаточный набор массы тела, частые заболевания ОРВИ, возможно,

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

иммунодефицит, о чем косвенно свидетельствовало наличие рецидивирующей молочницы, а также плохие жилищно-бытовые условия, в которых росла девочка.

Недооценка важности появившегося неблагоприятного симптома, когда на фоне нормализации температуры появился кашель (на 5-й день ОРВИ!), что явно свидетельствовало о развитии бактериального осложнения.

Постоянная травматизация слизистой ротовой полости при ее обработке, что вызывало не только дискомфорт у ребенка, отказ от еды, но и, по сути, сформировало входные ворота для бактериальной флоры, огромные по своей площади.

Ребенку с рецидивирующей молочницей не были назначены системные противогрибковые препараты на фоне проводимой антибиотикотерапии.

При наличии таких факторов, как длительность заболевания, наличие входных ворот для инфекции (некрозы в ротовой полости), множественность поражений органов и систем, не было высказано предположение о сепсисе и иммунодефиците.

В отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканской детской инфекционной больницы ребенок поступил 27.11 в 21.30 в крайне тяжелом состоянии.

На следующий день, 28.11, консилиум в составе врачей больницы и консультантов кафедры выставляет диагноз: сепсис, септицемия, проявляющаяся развитием пневмонии, миокардита, нефрита, инвазивным поражением желудочно-кишечного тракта, некротическим фаринготонзиллитом, остеомиелитом верхней челюсти, развившимся на фоне иммунодефицита неуточненной этиологии.

Объективно по органам и системам выявлены следующие данные.

Центральная нервная система: функцию проверить не удалось, так как ребенок находился в медикаментозном сне.

Кожные покровы чистые, бледно-серого цвета, выражен акроцианоз.

Пальпация периферических и висцеральных лимфоузлов выявила пакеты подчелюстных лимфоузлов плотной консистенции, подвижных по отношению к окружающей ткани, спаянных между собой. Увеличен заушный лимфоузел слева, размером 0,5 см в диаметре, безболезненный.

Ротовая полость: слизистая ротоглотки застойно гиперемирована, имеются некротические язвы на деснах, твердом небе и язычке размером до 3 мм в диаметре, покрытые налетом грязно-серого цвета, возвышающимся над окружающими тканями. Задняя стенка глотки и корень языка также в многочисленных некротических язвах размером до 5 мм в диаметре, покрытых аналогичными пленками. Небные миндалины покрыты обильным налетом грязно-серого цвета, который снимается с трудом. Под снятыми налетами поверхность миндалин незначительно кровоточит, при этом кровь интенсивно темного цвета. При прямой ларингоскопии слизистая гортани отечна, застойно гиперемирована, голосовая щель сужена за счет отека.

Костная система: гематогенный остеомиелит верхней челюсти, свищ твердого неба (рис. 1).

Бронхолегочная система:

- ❖ верхние дыхательные пути: в носовых ходах имеются фибриновые наложения, при

санации носа отходит гнойное отделяемое;

- ❖ трахея: при проведении реинтубации трахеи из ее просвета эвакуировано большое количество фибриновых пленок. Стенка трахеи по всему периметру покрыта серым налетом;
- ❖ легкие: дыхание спонтанное через эндотрахеальную трубку, при санации из нее эвакуируется большое количество слизисто-гнойной мокроты, периодически с геморрагическим содержимым, при аускультации легких дыхание мозаичное, проводится по всем полям, выслушивается масса разнокалиберных влажных хрипов с обеих сторон над всей поверхностью легких. Перкуторный легочный звук укорочен в межлопаточном пространстве, над остальной поверхностью участки укорочения сочетаются с коробочным оттенком.

На рентгенограмме от 26.11 определяется линейная тень в апикальной зоне правого легочного поля, усиление легочного рисунка в верхней доле правого легкого. Корни легких слабо дифференцированы. Синусы свободны. Тень сердца без выраженных деформаций.

На следующий день (27.11) рентгенограмма с отрицательной



Рисунок 1. Свищ твердого неба. По средней линии определяется свищевой ход размером 0,3 см в диаметре, глубиной 3 см в затылочном направлении

динамикой, которая проявляется наличием гомогенной интенсивной тени по правому контуру верхнего средостения; инфильтративных теней по всему правому легочному полю, больше выраженных в базальных сегментах. В прикорневой зоне справа появилась ячеистая деформация легочного рисунка. Корень правого легкого расширен, уплотнен, инфильтрирован. В левом легочном поле гомогенно затемнена вся нижняя половина, где визуальнo легочный рисунок и левая половина диафрагмы не определяются. В видимой легочной ткани (в верхней половине легочного поля) определяется перивазальная инфильтрация. Корень легкого не дифференцируется.

Рентгенограмма от 04.12. Снимок в положении трахеоскопии. Определяется гомогенное затемнение левого легочного поля, на фоне которого просматривается обогащенный легочный рисунок и расширенный корень легкого. Срединная тень смещена влево. В правом легком отмечаются респираторно-легочные воспалительные изменения в базальных сегментах и утолщение междолевой плевры. Корень малоструктурен, расширен. Конец эндотрахеальной трубки на уровне С7.

Рентгенограмма от 05.12: в левом легком появилась инфильтрация в верхнедолевых сегментах, в правом легком отмечается слияние очагов в базальных сегментах, инфильтрация и гиповентиляция в S1. Срединная тень сердца без выраженных отклонений.

Рентгенограмма от 11.12: тотальная левосторонняя пневмония, воспаление в нижней доле правого легкого.

Сердечно-сосудистая система:

- ❖ сосудистая система: кожа бледно-серого цвета, акроцианоз, конечности холодные, время рекапилляризации 5–7 с. (при норме 1–2 с.), имеются периферические отеки и пастозность мягких тканей, АД 70/40 мм рт.ст.;
- ❖ сердце: тоны глухие, брадикардия до 63 сокращений в

1 мин., аритмичны, выслушивается систолический шум на верхушке и в т. Боткина.

- ❖ ЭКГ: снижение вольтажа, синусовая брадиаритмия, что соответствует клинике миокардита, недостаточность кровообращения (НК) 2Б.

УЗИ сердца от 16.12: размеры камер сердца не увеличены, дефекты перегородок не определяются. Межжелудочковая перегородка (МЖП): толщина 7 мм (норма – 5 мм), характеристика движения без особенностей, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 6 мм (норма – 5 мм). Умеренная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. В полости перикарда отмечается расщепление листов перикарда на уровне ЗСЛЖ – 3 мм, на уровне верхушки – 4 мм. В полости перикарда – жидкостное содержимое. На доплерографии сократительная способность миокарда несколько снижена. Имеются две параллельные хорды в полости ЛЖ.

Повторное УЗИ от 26.12: отмечается положительная динамика за счет нормализации размеров МЖП и ЗСЛЖ, уменьшения количества жидкости в полости перикарда, нормализации сократительной способности миокарда. Заключение кардиолога от 16.12: у больной имеет место гидроперикардит, острое течение, среднетяжелая форма без поражения проводящей системы сердца. НК 1-й ст.

Органы брюшной полости:

- ❖ печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см. При пальпации плотной консистенции, поверхность гладкая.
- ❖ УЗИ от 16.12 выявило ее увеличение на 4–4,5 см, контуры ровные, эхоструктура однородная, эхоплотность умеренно равномерно повышена.

Сосудистый рисунок обеднен по периферии, печеночные ходы не расширены, стенки не уплотнены, лимфоузлы не визуализируются.

УЗИ поджелудочной железы от 16.12: размеры 18×15×19 мм (норма 9×6×7 мм), контуры ровные,

четкие, эхоструктура диффузно неоднородная, эхоплотность равномерно повышена. Вирсунгов проток 1,2 мм. Парааортальные лимфоузлы размерами 8,5×10,5 мм, 7,5×7 мм, эхоплотные, контуры ровные, структура однородная. На повторном УЗИ от 26.12 размеры поджелудочной железы несколько уменьшились (16×12×18), контуры ровные. Селезенка: увеличена на 2 см, плотная, подвижная; эхоплотность умеренно повышена;

- ❖ мочевыделительная система: суточный диурез снижен до 200–400 мл на фоне проведения стимуляции фурасемидом в первые 3 суток. В дальнейшем диурез восстановлен за счет нормализации функции почек;
- ❖ кишечник: имеются признаки пареза 2-й степени. В анализе копроцитограммы от 27.11 лейкоцитов до 50 в поле зрения; тест на скрытую кровь в кале от 03.12 резко положительный;
- ❖ прямая кишка: осмотр выявил трапезиевидный некроз слизистой прямой кишки с переходом на перианальную область размерами 4×4×3 см с четкими границами, местами под зоной некроза имеется грануляционная ткань. Отека и инфильтрации вокруг некроза нет (рис. 2).

Система обмена:

- ❖ у больной стойкая гипергликемия в течение 9 суток, отмечается гипертермия до критических цифр, торпидная к антипиретикам.

Такое тяжелое состояние ребенка и многочисленность поражения органов и систем было также обусловлено массивной агрессией со стороны микроорганизмов, о чем свидетельствуют результаты бактериологического исследования:

- ❖ бактериоскопия крови от 27.11.13: палочки и кокки не обнаружены. Повторный анализ от 03.12: внутриклеточно обнаружены грамположительные кокки, внеклеточ-



Рисунок 2. Некроз слизистой прямой кишки трапецевидной формы с переходом на перианальную область

но – диплококки в большом количестве.

Из крови выделен *Staph. hemolyticus*, чувствительный только к ванкомицину и фузидину, устойчивый ко всем остальным антибиотикам, включая линезолид;

- ❖ в посеве слизи из зева и носа от 28.11 выделена *Pseudomonas aeruginosa* (сливной рост), чувствительная к меропенему и амикацину, устойчивая ко всем остальным антибиотикам, от 30.11 – результат тот же, от 09.12 – *Pseudomonas aeruginosa* (сливной рост);

- ❖ посев мокроты от 28.11: выделена *Pseudomonas aeruginosa* (сливной рост);

- ❖ посев слизи из трахеи от 28.11: выделена *Pseudomonas aeruginosa* (сливной рост), обнаружены дрожжеподобные грибы, от 06.12: выделены *Micrococcus spp.*, устойчивые ко всем антибиотикам;

- ❖ бактериоскопия отделяемого из трахеи от 27.11: обнаружены грамотрицательные палочки и обрывки мицелия гриба;

- ❖ посев кала от 27.11.13: выделены *Pseudomonas aeruginosa* (сливной рост) и *Klebsiella pneumoniae*. Посев от 29.11: результат тот же.

Анализ периферической крови: при поступлении гемоглобин 97 г/л, эритроциты $3,34 \times 10^{12}$, гематокрит 0,28, тромбоциты – 56×10^{12} , лейкоц. – $22,9 \times 10^9$ /л, Ю – 2, П – 30, С – 36, лимф. – 29, М – 2, миелоциты –

1, СОЭ – 42 мм/час, токсическая зернистость – 80%.

К 30.11 (3-и сутки интенсивной терапии) воспалительные изменения в общем анализе крови достигают таких величин: гемоглобин – 80 г/л, тромбоциты – 109×10^{12} , лейкоц. – 32×10^9 /л, миелоциты – 1, Ю – 2, П – 32, С – 49, Л – 13, М – 3, СОЭ – 12 мм/час. В дальнейшем СОЭ повышается до 37 мм/час и примерно на таком уровне эти изменения держатся до 06.12.13, несмотря на ежедневные трансфузии СЗП, коррекцию анемии эритроцитарной массой (гемоглобин снизился до 60 г/л).

06.12 резко снижается содержание лейкоцитов до $11,6 \times 10^9$ /л, появляются эозинофилы – 2, СОЭ снижается до 17 мм/час, в дальнейшем формула медленно, за исключением одного периода, длящегося 3 суток, но уверенно нормализуется, цифры гемоглобина не снижаются до критических цифр, показатели тромбоцитов постепенно нормализуются.

Система гемостаза:

- ❖ проявления ДВС-синдрома – тромбоциты 56×10^{12} , протромбиновый индекс 58%, в дальнейшем снизившийся до 50%, время свертывания по Ли-Уайту 3 мин. 4 с., в дальнейшем увеличилось до 10 мин. 20 с., и в таких пределах коагулограмма оставалась до 06.12, несмотря на ежедневные трансфузии свежзамороженной плазмы, потом начала постепенно нормализовываться.

Мочевыделительная система:

- ❖ общий анализ мочи при поступлении: белок – 0,726 г/л, эритроциты 10–12 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 3–4 в поле зрения, слизь ++, переходный эпителий до 20 в поле зрения, но в дальнейшем, по мере восстановления функции почек показатели ухудшились: белок вырос до 1,65 г/л, свежие эритроциты густо покрывали поле зрения, все остальное увидеть не удалось из-за наличия эритроцитов.

- ❖ В это же время из уретры начали выпадать сгустки крови, потом они приобрели вид слепков канальцев, что нами было расценено как восстановление почечного кровотока и, как следствие, восстановление диуреза;

- ❖ мочевины 18,5 ммоль/л, креатинин 0,164, гипоиозостенурия, неадекватный инфузии диурез даже со стимуляцией.

УЗИ почек от 16.12.13: размеры правой почки 80×35 мм, капсула не изменена, паренхима эхо усилена, пирамидки выражены недостаточно четко. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) умеренно расширена, с нечеткими границами. Надпочечник размерами 17×12 мм с четкими ровными контурами. Эхо-плотность не изменена, эхо-структура однородна. Левая почка размерами 78×36 мм, капсула не изменена, паренхима эхо усилена, пирамидки выражены недостаточно четко. ЧЛС расширена, с нечеткими границами. Надпочечник размерами 18×14 мм, с четкими ровными контурами, эхо-плотность равномерно повышена.

Контрольное УЗИ через 10 дней выявило положительную динамику за счет уменьшения размеров почек, снижения эхо-усиления паренхимы.

Биохимические показатели крови:

- ❖ глюкоза крови – 2,8 ммоль/л, хлориды – 124 ммоль/л, общий белок – 27,6 г/л, альбумины – 19,2 г/л, мочевины крови – 10,2, креатинин – 0,126,

протромбиновый индекс – 58%. Остальные показатели (печеночные пробы, содержание кальция) в пределах нормы.

Лечение больной включало инфузии: реосорбилакт, СЗП, биовен моно, флуконазол, амфотерицин, меронем, ванкомицин, контрикал, дексаметазон, этамзилат, викасол, дофамин. С 29.11 добавлены коломицин и орунгал.

Заключения специалистов:

- ❖ невролог – токсическая энцефалопатия;
- ❖ нефролог – вторичная токсическая нефропатия;
- ❖ кардиолог – миокардит;
- ❖ гематолог – двухростковая цитопения. Сепсис микст-этиологии (грибково-бактериальной) с развитием печеночной и почечной недостаточности;
- ❖ фтизиатр – исключить туберкулезную этиологию заболевания не представляется возможным;
- ❖ хирург – некроз прямой кишки трапециевидной формы размером 4×4×3 см;
- ❖ челюстно-лицевой хирург – гематогенный остеомиелит верхней челюсти, свищ твердого неба по срединной линии, диаметром до 3 мм.

На фоне проводимой терапии состояние ребенка продолжало ухудшаться. Клинически это проявлялось прогрессированием пневмонии, а также отсутствием положительной динамики клинических симптомов со стороны остальных органов и систем.

Со стороны лабораторных показателей ухудшение проявлялось нарастанием лейкоцитоза до 32 тысяч, увеличением количества гранулоцитов до 84%, снижением уровня гемоглобина до 68 г/л на фоне некоторого роста количества тромбоцитов (до 109 тысяч). Уменьшилось содержание белка в моче до 0,16 г/л и суточное количество мочи. В моче появились свежие эритроциты до 20 в поле зрения. Сохранялась стойкая гипергликемия (6,8–9,2 ммоль/л).

Лечение:

- ❖ коррекция гемодинамики и гемостаза проводилась введением дофамина 5 мкг/кг/мин. и СЗП 1 раз в сутки;
- ❖ дезинтоксикация – инфузией стандартных растворов (кристаллоиды, реосорбилакт) с помощью известных методик;
- ❖ коррекция иммунного статуса – введением биовена моно 1 г/кг;
- ❖ борьба с системным кандидозом – введением амфотрента в/в и флуконазола в/в с добавлением орунгала через рот в максимальных дозах;
- ❖ антибактериальная терапия – введением меронема в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки и ванкомицина в дозе 15 мг/кг 4 раза в сутки. Однако на следующие сутки ванкомицин, учитывая его нефротоксический эффект, был заменен на таргоцид, назначен также коломицин. Позже было решено меронем заменить клаксидом;
- ❖ гормоны – дексаметазон 4 мг/сут.

Остальная терапия проводилась по ситуации и носила корректирующий характер (викасол, этамзилат, контрикал, лазикс).

С 03.12 больная переведена на принудительную вентиляцию с положительным давлением в конце выдоха 10 см вод.ст.

Несмотря на проведение столь интенсивной терапии, состояние продолжало прогрессивно ухудшаться за счет нарастания эндотоксикоза и, как следствие, развития полиорганной недостаточности.

С 04.12, после назначения клаксида, был восстановлен пассаж по кишечнику, что проявилось появлением обильного стула в виде поноса с зеленью, слизью 9 раз в сутки. И вместе с диареей появилась моча в достаточном количестве. Начали сходить отеки. Брадикардия перешла в тахикардию, поднялось давление.

И это все, чего удалось добиться за 2 недели лечения. Динамика клинических проявлений болезни замерла на долгих 3 суток.

Торпидность к терапии проявлялась отсутствием каких-либо сдвигов со стороны всех жизненно важных показателей. Возникла ситуация, когда, с одной стороны, ребенок получает большое количество агрессивной терапии, которая сама по себе безразлична для организма, с другой – продолжает оставаться выраженным синдром системного воспалительного ответа, неуклонно ухудшается клиническая картина со стороны легких. Кроме того, все это происходило на фоне продолжающейся агрессии со стороны микроорганизмов, на этот период из разных органов продолжали высевать резистентную микрофлору: синегнойную палочку из ротовой полости, гемолитический стафилококк из крови, нетипируемые микрококки из слизи в трахее.

Пришло простое и ясное понимание того, что такое противостояние долго продолжаться не может и в конце концов решится не в пользу ребенка, так как организм начнет сдавать свои позиции, несмотря на интенсивное лечение по протоколу.

В связи с этим было принято решение провести сеанс экстракорпоральной детоксикации с помощью прямого переливания крови.

При этом мы исходили не только из нашей конкретной ситуации, но и из известных, но на какое-то время забытых рекомендаций.

Наша ситуация заключалась в следующем. У ослабленного ребенка с наличием иммунодефицита под влиянием массивной микробной агрессии развилось тяжелое течение сепсиса. Неделя интенсивного лечения не смогла купировать процесс. Попытки заставить организм самостоятельно бороться с инфекцией путем переливания СЗП, эритроцитарной массы и иммуноглобулинов

принципиальных успехов не принесли. Достигнутое с трудом неустойчивое равновесие не могло сохраняться долго.

Что касается забытых рекомендаций, то они предусматривали прямое переливание крови от донора больному.

Суть этих рекомендаций сводилась к следующему: стабилизация и консервация донорской крови немедленно приводит к необратимому процессу «старения» крови и утрате физиологической полноценности лейкоцитов и тромбоцитов. Главным же достоинством прямого переливания крови, в отличие от компонентов донорской, является то, что переливаемая кровь сохраняет все свои полезные свойства в максимальной степени. Как известно, показаниями к прямому переливанию крови в настоящее время являются:

- ❖ прогрессирующие септические процессы;
- ❖ септический шок;
- ❖ тяжелые экзогенные отравления различными ядами;
- ❖ гемолитическая болезнь новорожденных (Макеев И.Н., 1998).

Но уже более 30 лет этот метод практически находится под запретом, связанным с опасностью передачи парентеральным путем ряда возбудителей инфекционных заболеваний (ВИЧ/СПИДа, гепатитов, герпесвирусов и др.).

Учитывая вышеперечисленное, для спасения жизни ребенка было принято решение провести заменное переливание крови, с соблюдением всех необходимых условий, в объеме одного ОЦК. Чего мы боялись? Больше всего боялись возможности возникновения реперфузионных осложнений.

Если влияние процедуры переливания на клинические проявления заболевания в первые несколько суток не были заметно ощутимы (или мы не хотели себя понапрасну тешить), то со стороны внутренних органов эффект не заставил себя ждать. Уже на

следующие сутки при снятии пленок в ротовой полости появилась свежая алая кровь, т.е. слизистые легко стали кровоточить опять-таки свежей алой кровью. Появление алой крови свидетельствовало о возможности восстановления. Это уже была наполовину победа!

Однако впереди был самый скользкий и опасный период – период перфузионных повреждений с цитокиновыми «ураганами», «бурей» свободных радикалов и прочими угрозами, которые, в силу своей системности, могут быть опасней самого повреждающего агента.

На фоне проводимой антибактериальной терапии и прямого переливания крови пропали внутриклеточные кокки при бактериоскопии крови, а посевы крови стали стерильными, хотя из ротоглотки, трахеи, кала продолжала высеваться синегнойная палочка. Клацид свое дело сделал и 09.12 был заменен на тазар. Коломицин решено было оставить. Общее состояние улучшилось, что позволило 10.12 произвести экстубацию. С этого же дня моча приобрела насыщенно красный цвет, из уретры появляются сгустки крови. Все это происходило на фоне нормализации температуры и улучшения самочувствия больной, а также нормализации уровня шлаков крови. Ребенок прошел через реперфузионные повреждения! Некрозы зажили, ротовая полость очистилась, воспалительные изменения в легких подверглись обратному развитию, показатели крови и мочи нормализовались, биохимические и общеклинические показатели пришли в норму.

Больная выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Для врачей, работающих в практическом здравоохранении в детской ургентной инфекционной патологии, подобные случаи не редкость. Редкость, когда больные с таким массивным микробным

поражением организма выживают. Такой исход лечения, конечно, нельзя сравнить с прекрасно выполненным спортсменом тройным тулупом или двойным акселем, это и не гол, забитый кривой ногой, правда на 101-й раз, несмотря на миллионное содержание игрока, и даже не нота «до», очень высоко взятая известным певцом, повергшая его поклонников по всему миру в экстаз. Удивительно, но это наши реалии и будни. В нашем случае просто спасли ребенка, девочку, спасли Жизнь. Цель была высокая, а мысли, которые ее сопровождали, самые примитивные: не попало бы от начальства за проведение прямого переливания, все ли взяли анализы до и после него, полно ли обследован донор. Сегодня, когда не только врачи, но и все медицинские работники, да и просто читающие люди стали абсолютно грамотными в отношении заболеваний, передающихся парентеральным путем, когда повсеместно используется одноразовый материал, пора вернуть в арсенал врача забытое старое средство – прямое переливание крови, без применения которого исход настоящего заболевания был бы печальным.

P.S. Это к делу не относится, но хочется сказать о поведении ребенка в реанимации. С момента исчезновения токсической энцефалопатии и прихода в сознание девочка лежала молча и внимательно наблюдала за всеми действиями врачей и медсестер своими большими серыми глазами. Мы ни разу не увидели слез, не услышали крика! И только уже ближе ко дню перевода из отделения реанимации, когда стало понятно, что она выздоравливает, удавалось вызвать у нее скупую улыбку, применив все свое мастерство общения с детьми. Что это было? Характер? Судьба? А может быть, это и было то самое главное, что сыграло решающую роль в ее выздоровлении?

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 5(56), 2014, стр. 116–121.

Воздействие фталатов во внутриутробном периоде связали с развитием астмы

Как показало исследование американских ученых, воздействие фталатов, широко распространенных в промышленности, косметике и парфюмерии, в период внутриутробного развития способно привести к возникновению бронхиальной астмы у будущего ребенка. Результаты проведенной работы опубликованы в журнале *Environmental Health Perspectives*.

Исследователи из Колумбийского университета проанализировали данные 300 женщин в период беременности и состояние здоровья рожденных ими детей. По анализу метаболитов в моче беременных женщин была определена степень воздействия на плод четырех фталатов. Также по анализу мочи был определен уровень фталатов у их детей в возрасте трех, пяти и семи лет.



Результаты исследования показали, что примерно у 30% детей в возрасте от пяти до 11 лет была диагностирована бронхиальная астма. Дети, рожденные от матерей, которые в период беременности подвергались воздействию больших доз бутилбензил фталата, оказались на 72% более склонны к развитию астмы, а у детей тех матерей, которые в период беременности испытали воздействие больших концентраций ди-(н-бутил) фталата, риск возникновения астмы оказался на 78% выше, по сравнению с теми, кто подвергся воздействию низких доз данных фталатов. При этом исследователи не обнаружили какого-либо воздействия ди-2-этилгексил фталата и диэтил фталата на состояние здоровья детей.

«В последние годы резко возросло количество детей, страдающих бронхиальной астмой, – процитировал *Medical News Today* слова главного автора исследования Рэйчел Миллер (Rachel Miller), – поэтому необходимо раскрыть причины этой эпидемии. Наше исследование представляет доказательство того, что эти два вида фталатов являются одними из факторов, способствующих развитию астмы. И если мы хотим защитить здоровье детей, необходимо защищать здоровье беременных женщин».

Разработан тест на выявление туберкулеза у детей по анализу крови

Разработанный швейцарскими и немецкими специалистами новый тест на выявление активного туберкулеза у детей по анализу крови в ходе проведенных в Танзании экспериментальных испытаний показал себя в качестве быстрого и точного диагностического инструмента, который может широко применяться в педиатрии, в особенности в эндемичных по туберкулезу регионах планеты. Отчет об итогах испытаний опубликован в журнале *Lancet Infectious Diseases*.

Диагностика педиатрического туберкулеза обычно затруднена из-за того, что симптомы заболевания у детей, как правило, неспецифичны и похожи на проявления других детских инфекционных заболеваний. Кроме того, медики зачастую сталкиваются с проблемой получения у детей подходящих для анализа на присутствие микобактерий образцов выделений из дыхательных путей. Поэтому имеется настоятельная необходимость в появлении в педиатрической практике точного, быстрого и доступного диагностического теста на туберкулез, не требующего сбора мокроты.

Специалисты из Швейцарского Института тропической медицины и общественного здравоохранения и Университета Людвиг Максимилиана (Мюнхен, Германия) разработали иммунодиагностический анализ крови на выявление маркера активации Т-клеток при активной стадии туберкулеза (T-cell activation marker-tuberculosis, TAM-TB). Тест основан на иммунологическом феномене, наблюдаемом при активной форме инфекции – утратой специфичными к микобактериям CD4+ Т-лимфоцитами поверхностного рецептора CD27. Применение стандартных процедур внутриклеточного окрашивания цитокинов и полихроматической потоковой цитометрии позволяет получить результаты уже через сутки после взятия крови на анализ, в то время как при культивировании образцов выделений из дыхательных путей на это требуется в среднем 19,5 суток.

Клинические испытания TAM-TB были проведены в эндемичных по туберкулезу регионах Танзании. У 290 детей с подозрительными на туберкулез симптомами были получены образцы мокроты и крови для



сравнения эффективности двух методов диагностики. Дети также прошли стандартное медицинское обследование на туберкулез. В итоге ТАМ-ТВ продемонстрировал высокий уровень чувствительности и специфичности, диагностировал активный туберкулез в 15 из 18 случаев и подтвердив его отсутствие в 96,8 процентах случаев, признанных таковыми при культивировании мокроты. Кроме того, ТАМ-ТВ выявил пятерых дополнительных пациентов, у которых с высокой степенью вероятности присутствовал туберкулез, но микобактерии в мокроте изолированы не были.

В настоящее время создатели теста работают над его оптимизацией и удешевлением с тем, чтобы как можно быстрее ввести этот быстрый и точный диагностический инструмент в педиатрическую практику, прежде всего в бедных, эндемичных по туберкулезу странах мира.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2012 год, общее число новых случаев детского туберкулеза в мире ежегодно составляет порядка 530 тысяч. Эта цифра основана на статистических данных об официально зарегистрированных педиатрических случаях заболевания, которые в значительной степени варьируются от страны к стране. Между тем, авторы исследования, опубликованного 9 июля в журнале *The Lancet Global Health*, пришли к выводу, что заболеваемость туберкулезом среди детей, живущих в 22 странах мира с высоким уровнем распространения заболевания, в том числе в России, на 25 процентов выше, чем это было принято считать до сих пор.

У ростков брокколи обнаружили способность сглаживать симптомы аутизма

Результаты нового клинического исследования показали, что вещество, содержащееся в овощах семейства крестоцветных, особенно в ростках брокколи, способно смягчить симптомы расстройств аутистического спектра. Данные работы опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*.

Еще в 1992 году группа исследователей под руководством Пола Талалая, профессора фармакологии молекулярной биологии, из университета Джонса Хопкинса обнаружили, что сульфорафан – вещество, образуемое в растениях семейства крестоцветных (брокколи, белокочанная и цветная капуста, кольраби) – укрепляет естественные защитные силы организма от окислительного стресса, воспаления и повреждения ДНК.

В новом исследовании ученые решили выяснить, как сульфорафан повлияет на поведение аутистов. В испытании приняли участие 40 человек мужского и женского пола с расстройствами аутистического спектра (РАС), чей возраст варьировал от 13 до 27 лет. В рандомизированном исследовании 26 человек в зависимости от их веса получали от 9 до 27 миллиграммов сульфорафана ежедневно, а остальные 14 человек – плацебо. Как показали данные исследования, спустя четыре недели после начала экспериментальной терапии у 50% тех, кто получал сульфорафан, наблюдалось значительное улучшение состояния, связанного с РАС, например, увеличилась тактильная чувствительность, способность контактировать с другими людьми, навыки вербального общения и социального взаимодействия.

Спустя 18 недель после начала лечения в группе, получавшей сульфорафан, средние показатели тестов на аномальное поведение и на социальную отзывчивость снизились на 34% и 17% соответственно. У пациентов сократились раздражительность, вялость, количество стереотипных повторяющихся движений, гиперактивность и возросла осознанность, коммуникативность и мотивация. Также, некоторые дети смотрели другим в глаза, брали их за руки, что было для них совершенно нетипично.

В соответствии со шкалой общего клинического впечатления, спустя 18 недель терапии в экспериментальной группе признаки аномального поведения сократились на 54%, социальное взаимодействие улучшилось на 46%, а речевое общение – на 42%. После окончания исследования состояние тех, кто принимал сульфорафан, вернулось в исходное положение.

