

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Жазира Нурлыкаимова:
Диагноз: нанизм –
уже не приговор**

**Тактика ведения детей
с острым
гастроэнтеритом на
догоспитальном этапе**

**Современный взгляд
на применение
витамина D в педиатрии**

**Патогенетические
особенности
бронхообструктивного
синдрома у детей**

**Пищевая аллергия
у детей: современный
взгляд на проблему**



№4 (50), 2015

Педиатрия

назоферон

естественная противовирусная
защита организма ребенка!



рекомбинантный интерферон альфа-b
для лечения и профилактики ОРВИ у
взрослых и детей от 1 месяца

оказывает противовирусное,
противовоспалительное
и иммуномодулирующее действие

при появлении первых симптомов
позволяет избежать последующего
развития заболевания



ИНСТРУКЦИЯ к применению медицинского препарата **НАЗОФЕРОН®**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

НАЗОФЕРОН

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Интерферон альфа 2b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Спрей назальный 100000 МЕ/мл, 5мл
Капли назальные 100000 МЕ/мл, 5мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

НАЗОФЕРОН – противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипролиферативное средство. Интерферон является медиатором иммунитета и имеет выраженную тканевую специфичность. Благодаря своим эффектам интерферон защищает организм от возбудителей инфекционных заболеваний (вирусов, бактерий, микоплазм, патогенных грибов и др.).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение ОРВИ, простудных заболеваний;

– у детей от 1 месяца и взрослых;

- у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей;
- при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах (детских и взрослых), среди континентов «риска» – медицинских работников, учителей и др., особенно в период эпидемии,
- тяжелые формы аллергических заболеваний в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

В единичных случаях:

- сыпь на коже
- сухость слизистых носовых ходов

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b и другим компонентам, входящим в состав препарата

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Вводят в каждый носовой ход соответственно способу применения и дозированию.

После закапывания рекомендуется помассировать

пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Препарат применяют детям от 1-го года. /спрей/
Препарат применяют детям от 1 месяца. /капли/

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Нет данных о применении НАЗОФЕРОНА у беременных и кормящих грудью женщин.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТОМ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не влияет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Срок годности после вскрытия флакона 10 суток.



РК-БП-5№020645 от 18.06.2014
РК-БП-5№020632 от 11.06.2014

г. Алматы, ул. Амангельды, 59А, БЦ "Шартас", 9 этаж

Тел. +7 (727) 267 64 63

e-mail: a.liadobruk@gmail.com, декабрь 2014 г.

Человек и Лекарство –

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 4 (50), 2015 Педиатрия

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусупов 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)
Нургулаев Е.С. (Алматы)
Пичадазе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, Пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые коллеги!



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

Традиционно наш журнал открывает интервью. Детский эндокринолог, кандидат медицинских наук Ж.А. Нурлыкаимова отмечает, что нанизм у детей – социально значимая проблема, при которой независимо от формы задержки роста страдают психика, самооценка и последующая социальная адаптация ребенка в обществе. Доктор подробно объясняет, какие новые технологии лечения и современные препараты могут изменить судьбу детей,

страдающих гипофизарной карликовостью.

Для практических врачей несомненный интерес представляют рекомендации по ведению детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе и по внедрению международных рекомендаций в практику педиатра.

Клуб педиатров в этом номере посвящен вопросам патогенетических особенностей бронхообструктивного синдрома у детей и современных возможностях неотложной терапии.

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

Приглашаем вас принять участие во II выездном региональным Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан» с международным участием, который состоится 20 мая 2015 г. в г. Актобе (место проведения: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова) и 22 мая 2015 г. в г. Караганде (место проведения: Карагандинский государственный медицинский университет).

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ

Диагноз: нанизм – уже не приговор..... 6

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра.
Guarino A., Lo Vecchio A., Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Исраилбекова И.Б. 8

ОБЗОРЫ

Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: принципы рациональной антимикробной терапии. *Заплатников А.Л., Гирина А.А., Короид Н.В., Коровина Н.А., Леписева И.В.* 16

Атипичный аутизм у детей: особенности соматоневрологического статуса и амбулаторного наблюдения врачом общепедиатрического профиля.
Бобылова М.Ю., Винярская И.В., Быстрова К.Ю., Нароваткина Ю.К. 22

Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей – к эффективной терапии. *Савенкова М.С.* 32

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей. *Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашишникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г.* 41

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Применение Эспумизана в детской гастроэнтерологии. *Ярошевская Т.В.* 49

Современный взгляд на применение витамина D в педиатрии. *Сарсенбаева С.С.* 54

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения. *Дронов И.А., Малахов А.Б., Генге Н.А., Кондюрина Е.Г.* 60

Выбор антибактериальной терапии при инфекциях респираторного тракта у детей. *Сорокина Е., Белов В.* 70

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: БОС – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной терапии. *Охотникова Е.Н.* 78

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Оригинальные препараты и генерики: качественный выбор. Ибупфен. *Сарсенбаева С.С.* 87

Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему.
Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф. 94

Клинические аспекты применения интерферонов при ОРВИ у детей. *Орынбасарова К.К.* 101

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: случай у ребенка раннего возраста. *Каладзе Н.Н., Юрьева А.В., Гафарова Л.Д., Филимоненкова В.А., Шипунова Т.И., Писаренко А.С.* 105

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного (клинический разбор).
Заплатников А.Л., Дмитриева Ю.А., Шишкина С.В., Катаева Л.А., Бражникова О.В., Гавеля Н.В. 109

Клинический случай синдрома Хейнера. *Клименко В.А., Ащеулов А.М., Синдеева Н.Т.* 112

НОВОСТИ..... 116

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор

SANOFI 

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

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

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

Диагноз: нанизм – уже не приговор



Нанизм у детей – социально значимая проблема, при которой независимо от формы задержки роста страдают психика, самооценка и последующая социальная адаптация ребенка в обществе.

Какие новые технологии лечения и современные препараты могут изменить судьбу детей, страдающих гипопизарной карликовостью? Этот и другие вопросы мы адресовали детскому эндокринологу, врачу высшей категории с 30-летним стажем, кандидату медицинских наук Ж.А. Нурлыкаимовой.

– **Жазира Айтбаевна, насколько актуальна проблема задержки роста у детей в Казахстане?**

– В целом для нашей республики проблема задержки роста у детей действительно достаточно актуальна. Во-первых, практически вся территория страны характеризуется умеренной йодной недостаточностью. Исследования, проведенные нами в рамках научной работы (1999 г.), показали, что более половины детской популяции г. Алматы имеют сниженные темпы роста, а 6,5% детей – явную низкорослость (более двух стандартных отклонений от медианы). Во-вторых, средние показатели роста детей в последние десятилетия имеют тенденцию к децелерации, что, вероятно, обусловлено с изменениями климатогеографических особенностей, а также с более ранним наступлением полового созревания детей, что уменьшает генетический потенциал их роста.

– **Какие клинические формы низкорослости чаще встречаются среди детей нашего региона? И какая нозологическая структура причин, способствующих формированию задержки роста у ребенка?**

– По результатам наших исследований по уточнению нозологической структуры низкорослости у детей установлено, что наибольший удельный вес среди госпитализированной патологии с низкорослостью у детей занимают варианты конституциональной задержки роста, что вполне объяснимо, поскольку именно генетический потенциал является определяющим фактором конечного роста. Второе по частоте место имел тиреогенный нанизм, то есть низкорослость вследствие недостаточной работы щитовидной железы. Третье место в структуре заняли дети с дефицитом выработки гормона роста. Четвертое место – синдромальные варианты, связанные с генетическими патологиями, в том числе хромосомными дефектами (синдром Шерешевского-Тернера, Нунан, Прадера-Вилли, Дауна). Последнее место в структуре – соматогенные формы низкорослости, обусловленные фоновыми хроническими заболеваниями неэндокринной этиологии.

– **Разработан ли в нашей стране алгоритм действия для педиатров первичного звена с целью улучшения ранней выявляемости нарушений роста в детском возрасте?**

– Для врачей первичного звена (участковых педиатров) в амбулаторных картах детей внедрены перцентильные кривые роста детей, что позволяет при условии регулярных антропометрических исследований детей выявлять случаи отклонения роста от средних кривых и направлять их на дальнейшее обследование.

С целью улучшения дифференциальной диагностики детей с низкорослостью в амбулаторных условиях нами также был разработан алгоритм диагностики, определяющий последовательность действий врача в различных клинических ситуациях. На первом этапе абсолютно у всех больных рекомендуем проводить тщательный сбор анамнеза: рост родителей в настоящий момент, темпы их роста в детстве, наличие низкорослых в семье и среди ближайших родственников; особенности ante-, intra- и постнатального периодов развития ребенка. Осмотр больного, помимо измерения роста и взвешивания должен включать выявление клинических синдромов, указывающих на возможное наличие гипотиреоза, гипогонадизма, гипокортицизма, несахарного диабета, стигм дизэмбриогенеза и др. Всем больным, независимо от выявленной клинической картины, следует назначить рентгенографию кисти, поскольку для каждого варианта низкорослости характерно определенное соотношение роста, паспортного и костного возраста. Именно по результатам рентгенографии кисти часто можно решить вопрос о целесообразности исследования гормонального профиля и его объеме, необходимости проведения стимуляционных проб. Завершающим этапом диагностики является оценка гормонального профиля, результатов стимуляционных тестов.

– Каковы возможности молекулярно-генетической диагностики для верификации диагноза задержки внутриутробного развития плода?

– Возможности молекулярно-генетической диагностики в случаях детей с внутриутробной задержкой роста плода в настоящий момент ограничены, поскольку требуют достаточно сложных генетических исследований. В то же время генетические причины большинства случаев низкорослости остаются малоизученными. По данным литературы, у 80% детей и более генез задержки роста остается неясным. В данной ситуации предлагается применение термина «идиопатическая низкорослость» – собирательное понятие, означающее наличие выраженной задержки роста (более 2 стандартных отклонений) без видимой диспропорции тела и гормональных нарушений. Идиопатическая низкорослость представляет собой гетерогенную группу состояний, ассоциированных с поломками различных генов, вовлеченных в процесс роста и внутриутробного развития. Чаще всего данное понятие применяют в случаях семейной низкорослости, где имеет место наследственный характер задержки роста, обусловленный, вероятно генетическими факторами. Идиопатическая низкорослость включает также большое количество заболеваний и синдромов, не диагностированных из-за стертости симптоматики.

– В России согласно Федеральным клиническим рекомендациям (Москва, 2013 г.) утвержден Алгоритм диагностики идиопатической низкорослости, который предполагает определение антител на

целиакию. Разработан ли отечественными специалистами подобный Алгоритм и проводится ли аналогичный анализ?

– К сожалению, маркерное исследование антител к целиакии как вероятной причины идиопатической низкорослости не входит в перечень алгоритмов диагностики, и в наших условиях затруднено такое исследование.

– Как долго продолжается терапия гормоном роста идиопатической низкорослости и какие современные лекарственные средства применяются в Казахстане для ЗГТ?

– Заместительная терапия генно-инженерными препаратами гормона роста показана всем больным с доказанным дефицитом выработки гормона роста и детям с синдромом Шерешевского-Тернера. В детском возрасте при незавершенных темпах оссификации она проводится всем этим пациентам за счет централизованных закупок из местного бюджета до достижения ребенком социально приемлемого роста. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке РК зарегистрированы и разрешены к применению рекомбинантные препараты гормона роста – соматропина.

– Установлена ли корреляционная взаимосвязь между эффективностью терапии генно-инженерными гормонами роста и клиническими, гормональными и молекулярно-генетическими нарушениями?

– Корреляционная связь эффективности терапии препаратами гормона роста напрямую зависит от наличия дефицита выработки гормона роста (СТГ-недостаточности) у конкретного пациента, поскольку в таких случаях эта терапия носит заместительный характер и дает наибольший эффект. Опыт применения генно-инженерных препаратов гормона роста составляет свыше 30 лет. Эффективность и безопасность терапии при соматотропной недостаточности доказана многочисленными научными исследованиями.

– Чем обусловлено развитие психологической карликовости? Возможно ли полное психосоциальное восстановление ребенка?

– Психосоциальный или депривационный нанизм встречается в случаях социального неблагополучия в семьях и носит транзиторный характер. При помещении ребенка в нормальные условия отмечается восстановление нормальных темпов роста.

– Жазира Айтбаевна, можно ли сказать, что на сегодня диагноз: нанизм – это не приговор?

– Да.

– Спасибо большое за беседу.

Беседовала Айгуль Рахметова

Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра

Guarino A., Lo Vecchio A., Захарова И.Н., Сутян Н.Г., Исраилбекова И.Б.

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) занимает важное место в структуре патологии в детском возрасте, уступая по частоте и экономическому ущербу только острым респираторным заболеваниям и гриппу [1].

В 2008 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) совместно с Европейским обществом детских инфекционистов (ESPID) опубликовано руководство по ведению детей с ОГЭ [2], включающее данные по эпидемиологии, этиологии, диагностике и лечению данной патологии. Это руководство обновлено в 2014 г. на основании данных доказательной медицины, накопленных в последние годы (табл. 1).

Определение. ОГЭ – разжиженный (жидкий или неоформленный) стул и/или увеличение частоты стула (больше 3 дефекаций за 24 ч.), в сочетании или без лихорадки либо рвоты. При этом изменение консистенции стула является более четким индикатором диареи, чем частота стула, особенно в первые месяцы жизни ребенка. Продолжительность острой диареи не должна быть больше 7 дней. О затяжном течении гастроэнтерита можно говорить при длительности диареи больше 7, но менее 14 дней [3].

Эпидемиология. В Европе у каждого ребенка до 3-х лет регистрируется от 0,5 до 2 эпизодов диареи в год. ОГЭ считается основной причиной госпитализаций в стационар детей раннего возраста. Основным этиологическим агентом ОГЭ являются вирусы: прежде всего

Таблица 1. Степень доказательности и уровень рекомендации (ESPGHAN/ESPID, 2008)

Степень доказательности	I	Высокая доказательность, более одного систематического обзора на основе хорошо спланированного РКИ
	II	Высокая доказательность, более одного правильно спланированного РКИ
	III	Хорошо спланированное исследование без рандомизации, группа наблюдения до и после, когортное исследование, исследование случай/контроль
	IV	Хорошо спланированное исследование, более одного исследовательского центра
	Va	Мнение автора
	Vb	Клиническое исследование, описательное исследование, мнение экспертного комитета
Уровень рекомендации	A	I уровень доказательности, высокий
	B	II уровень доказательности, рекомендация
	C	III уровень доказательности, рекомендация
	D	IV и V уровень доказательности, соглашение

ротавирус, затем норовирус и астровирус [4]. Также вирусы являются ведущим этиологическим агентом ОГЭ у детей до 5 лет (табл. 2). После начала вакцинации в Европе изменилась распространенность ротавирусного гастроэнтерита. Например, в Финляндии, где в 2009 г. началась кампания по проведению вакцинации, отмечены снижение заболеваемости на 82% и уменьшение числа госпитализаций в связи с ротавирусной инфекцией на 76% [5]. Однако в тех странах, где введена вакцинация от ротавируса, растет доля норовирусной инфекции. В Южной Европе на 2-м месте после ротавирусного гастроэнтерита регистрируются бактериальные кишечные инфекции (*Campylobacter*, *Salmonella*).

Российскими учеными было проанализировано 1898 случаев ОГЭ (2005–2007 гг.). Ротавирусная этиология ОГЭ была идентифицирована у 35% детей моложе 3 лет. Самая высокая заболеваемость (71,8%) ротавирусным ОГЭ была отмечена у детей до 1 года. Авторы отметили высокую частоту (45,5%) микстинфекции. Чаще всего встречалась ассоциация вирусов (ротавирус с норовирусом или астровирусом), а также с бактериальной инфекцией (сальмонелла, шигелла, энтероинвазивная кишечная палочка, кампилобактер) [6].

В руководстве ESPGHAN (2014) указано, что ротавирус – это основная причина развития острой диареи у детей (уровень доказательности III, C).

Отмечено, что основными этиологическими факторами развития затяжной диареи являются:

- ❖ *Rotavirus*, *Norovirus*, *Astrovirus*, *Escherichia coli* (уровень доказательности III, C);
- ❖ *Lamblia* (уровень доказательности I, A);
- ❖ *Cryptosporidium* и *Entamoeba histolytica* (уровень доказательности III, C).

К числу основных факторов риска, определяющих тяжесть течения заболевания, относятся возраст ребенка [7], вид вскармливания [8], преморбидный фон и социальноэкономические условия проживания ребенка [9–11]. В руководстве представлена степень доказательности для основных факторов риска:

- ❖ высокая частота дегидратации у детей младше 6 мес. при ротавирусном гастроэнтерите (уровень доказательности III, C);
- ❖ высокий риск развития тяжелого и затяжного течения гастроэнтерита у детей младше 6 мес. (уровень доказательности II, B) – для развивающихся стран;
- ❖ показано, что преимущественно грудное вскармливание снижает риск развития ОГЭ у детей раннего возраста – положение для европейских стран (уровень доказательности III, C);
- ❖ раннее отлучение от груди может быть фактором риска тяжелого гастроэнтерита или влиять на продолжительность диареи – положение для развивающихся стран (уровень доказательности III, C);

Таблица 2. Этиология ОГЭ в разных возрастных группах

До 1 года	От 1 до 4 лет	Старше 5 лет
<i>Rotavirus</i>	<i>Rotavirus</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>Norovirus</i>	<i>Norovirus</i>	<i>Salmonella</i>
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus</i>	<i>Rotavirus</i>
<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella</i>	
	<i>Campylobacter</i>	
	<i>Yersinia</i>	

- ❖ иммунодефицит является фактором риска развития диареи, тяжелой степени и затяжного течения (уровень доказательности III, C);
- ❖ мальнутриция и иммунодефицитное состояние являются предрасполагающими факторами затяжного течения паразитарного гастроэнтерита – положение для развивающихся стран (уровень доказательности III, C);
- ❖ *Clostridium difficile* является основной причиной развития тяжелых форм диареи, хронических заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника и злокачественные новообразования (уровень доказательности III, C);
- ❖ лихорадка, рвота, наличие слизи в кале – факторы, ассоциированные с затяжным течением диареи (уровень доказательности III, C);
- ❖ дети, посещающие организованные коллективы, имеют высокий риск тяжелого течения гастроэнтерита по сравнению с детьми, не посещающими коллективы (уровень доказательности III, C);
- ❖ низкий социально-экономический статус предполагает затяжное и тяжелое течение ОГЭ (уровень доказательности III, C).

Вопросы диагностики острых кишечных инфекций до настоящего времени остаются дискуссионными. Клиническая картина заболевания может быть довольно вариабельна, при этом трудно выделить отдельные симптомы, которые могли бы свидетельствовать об этиологии гастроэнтерита. В практике отечественных педиатров ведущее место в алгоритме диагностики ОГЭ занимает бактериологическое исследование фекалий. Данный подход расходится с рекомендациями ESPGHAN, поскольку идентификация бактериального возбудителя наблюдается редко, результаты бактериологического исследования педиатр нередко получает тогда, когда пациент уже выздоровел. Немаловажное значение имеет высокая стоимость бактериологических исследований. В руководстве ESPGHAN приведена упрощенная таблица, на основании которой можно попытаться на основании анализа клинической симптоматики определить характер диареи – вирусный или бактериальный (табл. 3) [12, 13].

Таблица 3. Дифференциальная диагностика бактериальной и вирусной диареи

Бактериальная диарея	Вирусная диарея
Высокая температура тела – более 40°C	Водянистый стул
Макроскопически – кровянистые выделения	Частый обильный стул
Слизь, часто в небольших количествах	Рвота
Неврологические симптомы	Лихорадка
Боль в животе	Ассоциированные респираторные симптомы
–	Контакт с больным

Таким образом, рутинное микробиологическое исследование с целью выявления этиологического фактора комитет ESPGHAN не рекомендует [14].

Микробиологическое исследование кала рекомендуется проводить:

- ❖ детям моложе 3 мес.;
- ❖ пациентам с токсическим шоком и сепсисом;
- ❖ при наличии диареи (более 10 р./сут.), лихорадки, кровянистого стула;
- ❖ пациентам с иммунодефицитными состояниями;
- ❖ при наличии хронической патологии;
- ❖ детям, приехавшим из-за границы;
- ❖ в случае эпидемии;
- ❖ при наличии хронической диареи.

Таким образом, основные положения руководства ESPGHAN (2014) по диагностике ОГЭ заключаются в следующем [15–17]:

- ❖ для установки диагноза «острый гастроэнтерит» обычно не требуется проведение специальных диагностических тестов (уровень доказательности Vb, D);
- ❖ основные гематологические маркеры не могут служить диагностическим маркером для дифференцировки вирусной и бактериальной диареи. С-реактивный белок и прокальцитонин тест не рекомендуются в качестве диагностического маркера бактериальной кишечной инфекции (уровень доказательности Vb, D);
- ❖ биохимические тесты для оценки дегидратации не являются точными, они используются для приблизительной оценки состояния больного (уровень доказательности III, C);
- ❖ единственный лабораторный анализ, который может быть полезен для оценки степени дегидратации более 5%, – это определение содержания бикарбонатов в сыворотке крови (уровень доказательности III, C);
- ❖ содержание электролитов крови нужно определять всем детям с тяжелой дегидратацией (перед инфузионной терапией и во время нее), т.к. гипонатриемия могут влиять на скорость ве-

дения инфузионных растворов (уровень доказательности Va, D);

- ❖ эндоскопическое и гистологическое исследования проводятся только для дифференциальной диагностики ОГЭ и воспалительного заболевания кишечника (уровень доказательности Vb, D).

С учетом вариабельности клинической картины, низкой информативности бактериологического исследования, а также недостаточной специфичности результатов дополнительных лабораторных исследований необходим единый алгоритм ведения детей с ОГЭ, в основе которого будет оценка тяжести состояния ребенка, что поможет врачу выработать тактику лечения. Основопологающим фактором, определяющим тяжесть состояния ребенка при ОГЭ, является степень дегидратации. Безусловно, лучший критерий степени обезвоживания – процент потери веса по сравнению с исходной массой. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в зависимости от степени обезвоживания пациенты могут быть разделены на 3 группы [18, 19]:

- ❖ дегидратация минимальная или отсутствует (потеря менее 3% от первоначальной массы тела);
- ❖ дегидратация легкой и средней степени тяжести (потеря 3–9% от первоначальной массы тела);
- ❖ дегидратация тяжелая (потеря более 9% от первоначальной массы).

К сожалению, данные о массе ребенка до начала заболевания не всегда доступны педиатру и родителям, поэтому на практике приходится ориентироваться на клинические проявления заболевания. ESPGHAN рекомендует использовать клиническую шкалу дегидратации (Clinical Dehydration Scale – CDS) в качестве простого метода оценки степени тяжести заболевания, где 0 баллов – дегидратация отсутствует, от 1 до 4 баллов – легкая дегидратация, 5–8 баллов соответствуют дегидратации средней и тяжелой степени тяжести (табл. 4) [20]. Тяжесть заболевания рекомендуется оценивать по модифицированной шкале VESIKARI [21], где легкая степень тяжести соответствует 0–8 баллам, от 9 до 11 баллов – средняя степень, более 11 – тяжелая степень тяжести болезни (табл. 5).

Основные положения руководства ESPGHAN (2014) для оценки дегидратации и тяжести заболевания [22–24]:

- ❖ лучшим критерием оценки степени обезвоживания является процент потери веса по сравнению с исходным (уровень доказательности Vb, D);
- ❖ определение степени тяжести дегидратации необходимо для разработки тактики терапии (уровень доказательности I, A);
- ❖ клиническими маркерами дегидратации могут служить данные о частоте мочеиспускания ребенка (если диурез не снижен, то нет данных о дегидратации) (уровень доказательности Vb);
- ❖ наиболее полезным индивидуальным диагностическим критерием оценки степени тяжести дегидратации служат: время наполнения капилляров, время расправления кожной складки и частота дыхания (уровень доказательности III, C) (табл. 6).

Таблица 4. Шкала клинической оценки степени дегидратации (от 0 до 8) (CDS)

Характеристика	0	1	2
Внешний вид	Нормальный	Жажда, беспокойство, раздражительность	Сонный, вялый, слабый
Глаза	Нормальные	Слегка запавшие	Очень запавшие
Слизистые	Влажные	Липкие	Сухие
Слезы	Слезы	Снижено образование	Отсутствуют

Таблица 5. Оценка тяжести заболевания по шкале VESIKARI

Баллы	0	1	2	3
Длительность диареи (ч.)	0	1–96	97–120	Более 121
Максимальная частота стула в сутки	0	1–3	4–5	Более 6
Длительность рвоты (ч.)	0	1–24	25–48	Более 49
Максимальная частота рвоты в сутки	0	1	2–4	Более 5
Максимальная температура тела	37,0°C	37,1–38,4°C	38,5–38,9°C	Более 39,0°C
Последующее состояние	0	–	Первичная помощь	Реанимация
Терапия	–	В/в инфузия	Госпитализация	–

Таблица 6. Оценки степени тяжести дегидратации у детей с ОГЭ

Параметры	Степень тяжести дегидратации		
	Минимальная	Средняя	Тяжелая
Время наполнения капилляров (с)	Нормальное	3–4	Более 4
Время расправления кожной складки (с)	Немедленно	1–2	Медленно, более 2
Дыхание	Нормальное	Учащенное	Глубокое, ацидоз

Лечение

Ключевым моментом терапии пациентов с ОГЭ вне зависимости от этиологии заболевания является пероральная регидратация растворами с осмолярностью 225–260 м/осм/л, которые должны быть назначены как можно раньше.

Данные систематического обзора, включающие результаты 16 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1545 детей в возрасте до 15 лет с клиническим диагнозом «острый гастроэнтерит», показали, что при своевременном проведении оральной регидратации достоверно реже отмечаются побочные эффекты дегидратации и возникает необходимость проведения в/в регидратации (RR 0,36; 95% ДИ 0,14–0,89), а также значительно сокращается продолжительность пребывания в стационаре (в среднем на 21 ч.) [25].

Основные положения руководства ESPGHAN (2014) по пероральной регидратации:

- ❖ пероральная регидратация низкоосмолярными оральными регидратационными растворами (ОРР) должна использоваться в качестве первой линии терапии у детей с ОГЭ (легкая и средне-тяжелая формы) (уровень доказательности I, A);
- ❖ если проведение пероральной регидратации не представляется возможным, ее нужно осуществ-

лять через назогастральный зонд, что является столь же эффективным (уровень доказательности I, A);

- ❖ раннее начало пероральной регидратации уменьшает необходимость проведения в/в инфузионной терапии (уровень доказательности I, A);
- ❖ охлажденный или замороженный раствор, гелеобразный раствор для пероральной регидратации переносится лучше (уровень доказательности III, C);
- ❖ возможно добавление ароматизирующих веществ или меда в раствор для пероральной регидратации; однако недостаточно доказательств для рекомендации обогащенных пероральных регидратационных растворов в терапии ОГЭ (уровень доказательности II, B).

Современные рекомендации ESPGHAN (2014) по составу ОРР отличаются от ранее предложенных ВОЗ, особенно это касается осмолярности растворов и содержания натрия (табл. 7).

Данные мета-анализа, включавшего результаты 8 РКИ, в которых проводилась оценка эффективности стандартного ОРР, рекомендованного ВОЗ, с ОРР со сниженной осмолярностью, показал, что инфузионной терапии потребовалось достоверно меньше (RR

0,59; 95% ДИ 0,45–0,79). У этих детей не наблюдалась гипонатриемия по сравнению с детьми, которые принимали гипоосмолярный ОРР, рекомендованный ВОЗ [26]. В России выбор ОРР невелик, в аптечном ассортименте они представлены непостоянно. Состав некоторых ОРР приведен в таблице 8.

Рекомендации руководства ESPGHAN (2014) по питанию детей с ОГЭ включают следующие положения:

- ❖ рекомендуется раннее возобновление кормления после регидратационной терапии. Необходимы дальнейшие исследования для определения продолжительности прекращения кормления и влияния на частоту и консистенцию стула, физическое развитие (уровень доказательности I, A);
- ❖ не следует прекращать кормление детей более чем на 4–6 ч. после начала регидратации (уровень доказательности I, A);
- ❖ грудное вскармливание должно быть продолжено во время течения ОГЭ и регидратации (уровень доказательности III, C);
- ❖ безлактозные смеси рекомендуются только детям до 5 лет, находящимся в стационаре (уровень доказательности I, A);
- ❖ применение сухарей, риса в питании детей с ОГЭ не рекомендуется, т.к. эффективность данной диеты не была изучена (уровень доказательности I, A);
- ❖ напитки с высоким содержанием сахара не рекомендуются при ОГЭ (уровень доказательности III, C).

По данным мета-анализа (4 РКИ), раннее возоб-

новление кормления после регидратации детей с ОГЭ сокращает продолжительность диареи на 0,43 дня (95% ДИ 0,74–0,12) [27].

Эффективность применения медикаментозной терапии при ОГЭ у детей продолжает обсуждаться. Основные положения медикаментозной терапии в руководстве ESPGHAN представлены ниже:

- ❖ противорвотные препараты не рекомендуется использовать при ОГЭ (уровень доказательности II, B);
- ❖ применение противорвотного средства ондансетрона может быть эффективным у детей со рвотой, однако нужны дополнительные исследования для оценки безопасности данного препарата (уровень доказательности II, B) [28];
- ❖ лоперамид не рекомендуется в лечении ОГЭ у детей (уровень доказательности II, B) [29];
- ❖ смектит диоктаэдрический может быть использован в терапии ОГЭ (уровень доказательности II, B) [30];
- ❖ смектит совместно с *Lactobacillus GG* (LGG) или только LGG в равной степени эффективны в терапии ОГЭ у детей раннего возраста (уровень доказательности II, B);
- ❖ другие сорбенты не рекомендуются в терапии ОГЭ (уровень доказательности III, C);
- ❖ рацекадотрил может быть использован в терапии ОГЭ, поскольку уменьшает секрецию слизистой кишечника и увеличивает абсорбцию (уровень доказательности II, B) [31];
- ❖ висмута субсалицилат не рекомендуется у детей

Таблица 7. Состав растворов для оральной регидрации

Состав (ммоль/л)	Рекомендации ESPGHAN	Рекомендации ВОЗ, 1975 г.	Рекомендации ВОЗ, (гипоосмолярный), 2012 г.
Глюкоза	74–111	111	75
Натрий	60	90	75
Калий	20	20	20
Хлорид	>25	80	65
Цитрат	10	30 (бикарбонат)	–
Осмолярность (мОсм/л)	225–250	311	245

Таблица 8. Оральные регидратационные растворы

Ммоль/л	Регидрон	Регидрон БИО	Гастролит	Хумана электролит
Глюкоза	55,5	85	80	86
Натрий	71,2	60	60	60
Калий	33,5	20	20	20
Хлорид	50	50	50	50
Цитрат	11,2	10	30 (бикарбонат)	10
Осмолярность (мОсм/л)	260	225	240	188
Пробиотик	–	LGG 10 ⁵	–	–

Таблица 9. Пробиотики в терапии ОГЭ

Штамм	Уровень доказательности	Степень рекомендации	Доза
Пробиотики с положительным влиянием			
<i>Lactobacillus GG</i>	Низкий	Высокая	>10 ¹⁰ КОЕ/сут. (5–7 дней)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Низкий	Высокая	250–750 мг/сут. (5–7 дней)
<i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i>	Очень низкий	Слабая	10 ⁴ –4×10 ⁴ (5–7 дней)
Термоустойчивый <i>Lactobacillus acidophilus LB</i>	Очень низкий	Слабая	5 доз 10 ¹⁰ КОЕ/48 ч. до 9 доз 10 ¹⁰ КОЕ за 4,5 дня
Пробиотики с негативным влиянием			
<i>Enterococcus faecium</i> (SF 68)	Низкий	Высокая	Вопросы безопасности (возможна ванкомицин-резистентность)

Таблица 10. Эмпирическая терапия ОГЭ

Варианты диареи	Терапия антибиотиками
Водянистая	Не используется
Кровянистая диарея с/без лихорадки	Не используется (если общее состояние нетяжелое)
Кровянистая диарея, слизь, лихорадка	Используется у госпитализированных и компактно проживающих детей для предотвращения распространения

с ОГЭ (уровень доказательности III, C);

- ❖ микроэлемент цинк рекомендуется включить в схемы лечения ОГЭ в развивающихся странах (уровень доказательности I, A).

Пробиотики в лечении ОГЭ (табл. 9) [32–35]:

- ❖ активная терапия пробиотиками совместно с оральной регидратацией уменьшает продолжительность и выраженность симптомов гастроэнтерита, однако рекомендуются не все пробиотики (уровень доказательности I, A);
- ❖ новые научные данные показывают возможность сокращения продолжительности основных клинических симптомов ОГЭ при приеме пробиотиков (уровень доказательности I, A);
- ❖ пробиотики *Lactobacillus GG* и *Saccharomyces boulardii* могут быть использованы совместно с оральной регидратацией у детей с ОГЭ (уровень доказательности I, A).

Российскими исследователями проведен ряд работ, указывающих на целесообразность стартовой терапии, предусматривающей использование сочетания пероральной регидратации, пробиотиков и сорбентов при ОГЭ вирусной этиологии. Ретроспективный анализ эффективности терапии такого ОГЭ продемонстрировал, что наиболее эффективной стартовой терапией ОГЭ, вызванного аденовирусом, является сочетание пероральной регидратации с сорбентами и пробиотиками [36]. У детей с ОГЭ норовирусной этиологии основные симптомы болезни быстро купировались при сочетании пероральной регидратации и пробиотиков [37].

К сожалению, в России и Азербайджане по-прежнему при ОГЭ педиатры в 70% случаев шабло-

но, вне зависимости от этиологии диареи, назначают антибиотики. В ряде работ указывается на нецелесообразность назначения антибактериальной терапии при ОГЭ вирусной этиологии [36, 37]. Показано, что ведение больных с водянистой диареей без использования антибиотиков вполне оправданно, а назначение антибактериальной терапии по поводу сопутствующей бактериальной инфекции не влияет на сроки купирования ОГЭ.

Эмпирическая антибактериальная терапия не рекомендуется (табл. 10), поскольку:

- ❖ недостаточно данных об эффективности антибиотиков при ОГЭ (бактериальном);
- ❖ установлено несоответствие восприимчивости возбудителей *in vivo* и *in vitro*;
- ❖ в мире отмечается глобальный рост бактериальной резистентности к антибиотикам;
- ❖ есть риск индуцирования состояния здорового носительства в случае инфекции *Salmonella*.

Таким образом, в руководстве ESPGHAN (2014) выдвинуто следующее положение о необходимости проведения антибактериальной терапии [38–40]:

- ❖ антибактериальная терапия рекомендуется при бактериальном гастроэнтерите: *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Salmonella enterica* (уровень доказательности Va, B);
- ❖ детям с водянистой диареей антибактериальная терапия не назначается, если нет эпидемиологических данных о возможной холерной инфекции (уровень доказательности Vb, D);
- ❖ кровянистая диарея с/без лихорадки может указать на шигеллез или сальмонеллез (уровень доказательности Va, D);

Таблица 11. Специфическая терапия ОГЭ

Микроорганизм	Препарат	Альтернатива
<i>Shigella</i>	Азитромицин (12 мг/кг в 1-ый день, далее 6 мг/кг в течение 4 дней). Цефтриаксон (50 мг/кг в течение 2–5 дней)	Цефиксим, ципрофлоксацин
<i>Salmonella</i>	Цефтриаксон (50–100 мг/кг)	Азитромицин, ципрофлоксацин
<i>Campylobacter</i>	Азитромицин (10 мг/кг/сут., 3 дня или 30 мг/кг однократно), если давность заболевания <72 ч.	Доксициклин или ципрофлоксацин
<i>Clostridium difficile</i>	Метронидазол 30 мг/кг/сут. 10 дней	Ванкомицин
<i>Vibrio cholerae</i>	Азитромицин (10 мг/кг/сут., 3 дня или 1 доза 30 мг/кг)	Доксициклин
<i>Enterotoxigenic, Escherichia coli</i>	Азитромицин (10 мг/кг/сут.), 3 дня	Доксициклин, ципрофлоксацин
<i>Shiga toxin, Escherichia coli</i>	Антибактериальная терапия не рекомендуется	–

- ❖ предпочтительно применение оральных антибиотиков.
- Парентеральное назначение антибиотиков рекомендуется:
- ❖ при невозможности орального приема (неукротимая рвота, ступор);
- ❖ при тяжелой токсемии, бактериемии или подозрении на бактериемию;
- ❖ пациентам с иммунодефицитом, если гастроэнтерит сопровождается лихорадкой;
- ❖ детям до 3-месячного возраста с лихорадкой (табл. 11).

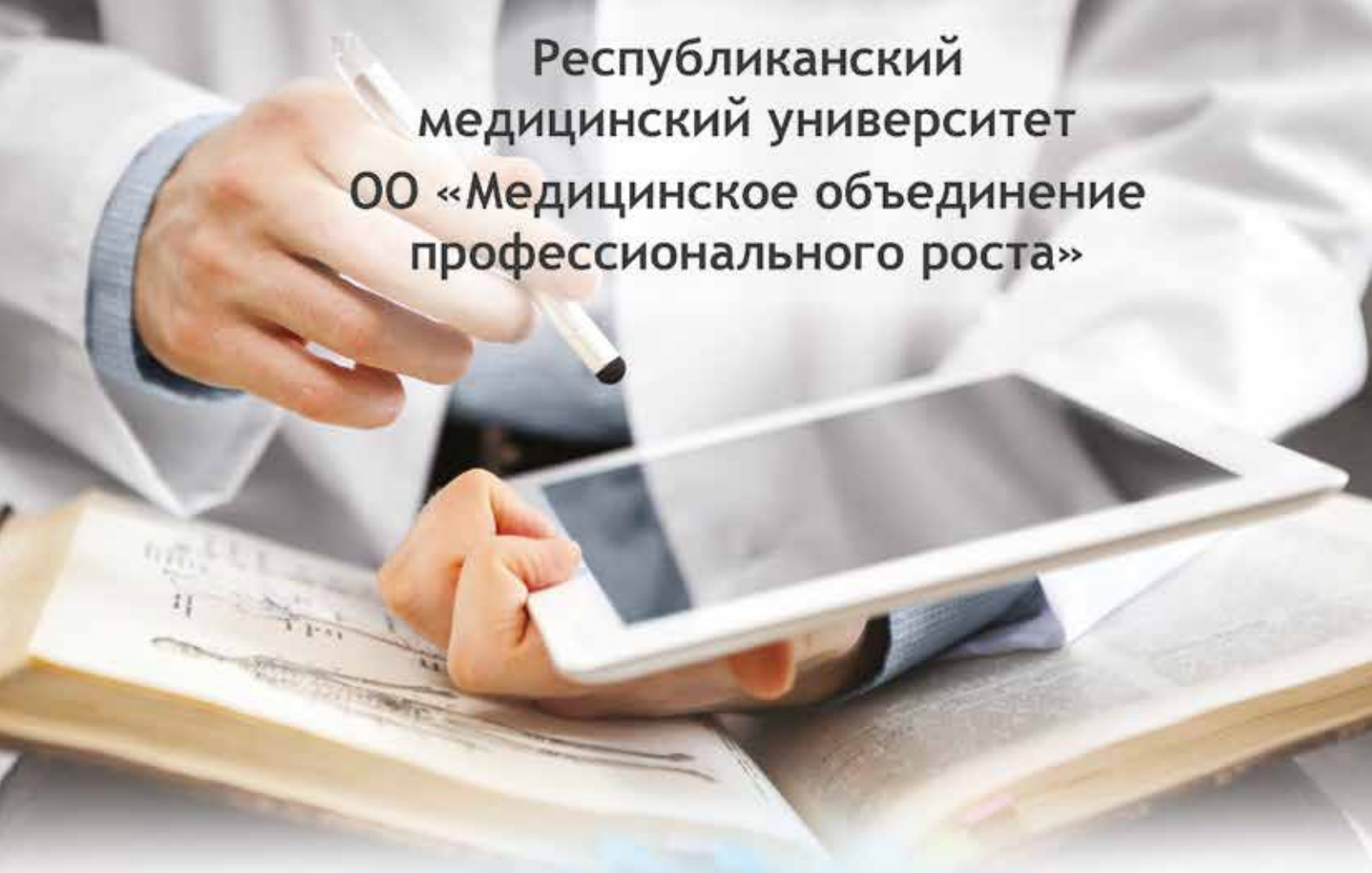
- Антимикробная терапия паразитарного гастроэнтерита:
- ❖ антимикробная терапия в основном не назначается, однако паразитарная инфекция может влиять на тяжесть состояния (уровень доказательности III, С);
 - ❖ лечить тяжелые формы лямблиоза рекомендуется метронидазолом, альбендазолом или тинидазолом (уровень доказательности III, С);
 - ❖ лечение криптоспоридиоза нитазоксанидом нужно проводить только у детей с им-

- мунодефицитом (уровень доказательности III, С);
- ❖ в терапии амебиазного колита применяется метронидазол (уровень доказательности III, С).
- В некоторых отечественных публикациях можно встретить рекомендации по использованию ферментотерапии, противовирусных препаратов. Однако европейские эксперты данные препараты не рекомендуют к использованию, учитывая отсутствие убедительных доказательств их эффективности. ■

Список литературы

1. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКИ у детей. М., 2005.106 с.
2. Guarino A., Albano F., Ashkenazi Sh., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008. Vol. 46. P. 81–184.
3. Baqui A.H., Black R.E., Yunus M. et al. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes // Int J Epidemiol. 1991. Vol. 20. P. 1057–1063.
4. De Wit M.A., Koopmans M.P., Kortbeek L.M. et al. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands // Clin Infect Dis. 2001. Vol. 33. P. 280–288.
5. Vesikari T., Uhari M., Renko M., Hemming M., Salminen M., Torcel-Pagnon L., Bricout H., Simondon F. Impact and effectiveness of RotaTeq® vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland // Pediatr Infect Dis J. 2013 Dec. Vol. 32(12). P. 1365–1373.
6. Zhirakovskaia E.V., Maleev W., Klemashova W., Bodnev S.A., Korsakova T.G., Tiknov A.L. Rotaviruses in younger children in Novosibirsk in 2005–2007: detection and genotyping // Zh microbial Epidemiolog Immunbiol. 2008. Vol. 4. P. 12–16.
7. Albano F., Bruzzese E., Bella A. et al. Rotavirus and not age determines gastroenteritis severity in children: a hospital-based study // Eur J Pediatr. 2007. Vol. 166. P. 241–247.
8. Quigley M.A., Kelly Y.J., Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study // Pediatrics. 2007. Vol. 119. P. 837–842.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 21/2014.



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Внебольничные бактериальные инфекции органов дыхания у детей: принципы рациональной антимикробной терапии



Заплатников А.Л., Гирина А.А., Короид Н.В., Коровина Н.А., Леписева И.В.
Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Лечение бактериальных инфекций на современном этапе немислимо без использования антибиотиков [1–3]. При этом хорошо известно, что эффективность антимикробной терапии зависит от целого ряда обязательных условий. Основными из них являются: чувствительность возбудителя к препарату и возможность создания достаточных его концентраций в очаге инфекционного воспаления при использовании в нетоксичных дозах. Результаты многочисленных исследований, изучающих эти аспекты, легли в основу официальных рекомендаций по выбору антибиотиков при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях и режиму их дозированию [3–12]. Однако отмечено, что в последние годы даже строгое следование алгоритмам выбора стартовой терапии и использование рекомендованных доз может не всегда приводить к ожидаемому позитивному результату [3, 12].

Установлено, что в большинстве случаев отсутствие эффекта от проводимой антимикробной терапии обусловлено ростом резистентности возбудителей к антибиотикам (АБ-резистентность). При этом, если в предшествующий период устойчивые к антибиотикам стафилококки, пневмококки, а впоследствии и грамотрицательные бактерии выявлялись, в основном, в стационарах, то в последние 5–10 лет резистентные микроорганизмы стали распространяться и в амбулаторных условиях. Принимая во внимание высокую АБ-резистентность микроорганизмов ко многим, а в ряде случаев и ко всем антибиотикам, а также неутешительный фармакологический прогноз (отсутствие перспектив появления новых эффективных антибиотиков

в ближайшее время), появилось опасение о приближении «постантибиотической эры» [12–16]. Серьезность угрозы АБ-резистентности нашло отражение в принятом ВОЗ в 2001 г. документе «Глобальная стратегия по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам», в котором предложены конкретные меры по сдерживанию АБ-резистентности на государственном уровне [17]. При этом реализацию этих мероприятий ВОЗ рекомендует рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения. Учитывая, что приобретенная устойчивость возбудителей к АБ во многом обусловлена неадекватным их использованием, вопросам рациональной АБ-терапии уделяется повышенное внимание [17].

Принимая во внимание все изложенное выше, целью настоящей публикации является изложение основных принципов рационального применения антибиотиков (АБ) при внебольничных бактериальных заболеваниях респираторного тракта (острый и хронический тонзиллит/фарингит, средний отит, риносинусит, пневмония). Используемый в постсоветской медицинской практике термин ангина, под которым понимают острое инфекционное воспаление лимфаденоидной ткани глотки, в мировой литературе обозначается как острый тонзиллит или острый тонзиллофарингит. При этом, существовавшее ранее мнение о том, что ангина вызывается исключительно бактериями, в настоящее время в корне пересмотрено [3, 7–9,

12]. Так детальная верификация причин ангины позволила сделать вывод о том, что бактериальная этиология имеет место только в 46%, в то время, как 40% случаев обусловлены различными вирусами, а еще 14% – смешанной вирусно-бактериальной инфекцией (A.L. Bisno, 2001). При этом среди бактериальных возбудителей ангины ведущим является β -гемолитический стрептококк группы А (синонимы: *S. pyogenes*, пиогенный стрептококк). Установлено – *S. pyogenes* по-прежнему высокочувствителен к пенициллинам, в том числе и к природным, что и определяет возможность их применения в качестве препаратов выбора. Особо следует отметить, что использование аминопенициллинов при остром тонзиллите/фарингите требует обязательного исключения Эпштейн-Барр вирусной инфекции. Макролиды при ангине могут назначаться только при аллергии к пенициллинам, а во всех остальных случаях должны рассматриваться исключительно в качестве альтернативных препаратов (рис. 1).

Таким образом при подтверждении стрептококковой этиологии острого фарингита (код по МКБ-10: J02.0 – острый стрептококковый фарингит) и тонзиллита (код по МКБ-10: J03.0 – острый стрептококковый тонзиллит) антибиотиками выбора являются препараты природного пенициллина. В легких и среднетяжелых случаях острой стрептококковой ангины целесообразно назначать препараты для орального приёма (феноксиметилпенициллин, суточная доза 30–50 мг/кг/сут., кратность приема – 4 раза в день). В тех случаях, когда нет уверенности, что родители будут соблюдать рекомендации по режиму дозирования, пероральный антибиотик целесообразно заменить на дюрантный пенициллин для парентерального введения (бензилпенициллин прокаин, суточная доза 50–100 тыс. ЕД/кг/сут., кратность приема – 1–2 раза в день, в/м) (рис. 2). При тяжелых формах стрептококковой ангины предпочтение должно отдаваться парентеральному введению пенициллина с обычным профилем фар-

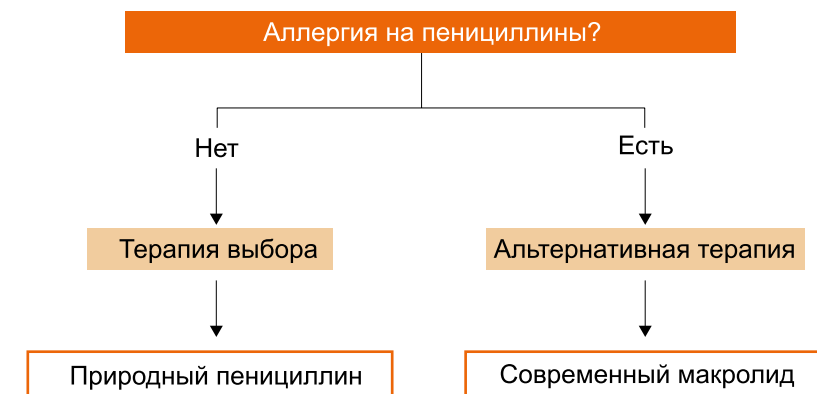


Рисунок 1. Стартовая АБТ при остром стрептококковом тонзиллите и стрептококковом фарингите у детей.



Рисунок 2. Тактика выбора и режим дозирования препаратов пенициллина при нетяжелом остром стрептококковом тонзиллите/фарингите.

макокинетики (бензилпенициллина натриевая соль, 50–100 тыс. ЕД/кг/сут., кратность приема – 4 раза в день, в/м). В этих случаях бензилпенициллин вводится парентерально до улучшения состояния ребенка, а в дальнейшем переходят на пероральный прием феноксиметилпенициллина. Продолжительность терапии пенициллином, независимо от формы выпуска и способа введения, должна быть не менее 10 суток, что является неременным условием для полной эрадикации возбудителя и предупреждения осложнений [3, 7–9, 12]. При назначении природных пенициллинов необходимо учитывать приверженность родителей к четкому выполнению рекомендаций врача

по режиму дозирования и способу применения. Отмечено, что при низкой комплаентности эффективность лечения пенициллином существенно снижается. Обсуждаются также и другие причины недостаточной результативности пенициллина при лечении стрептококковых ангин, такие как возможная реинфекция, выработка β -лактамаз ко-патогенами полости рта и др.

При обострениях хронического тонзиллита (код по МКБ-10: J35.0) или хронического фарингита (код по МКБ-10: J31.2), несмотря на сохраняющуюся *in vitro* высокую чувствительность *S. pyogenes* к природным пенициллинам, в качестве препаратов выбора должны использоваться

«защищенные» аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат – Флемоклав Солютаб® или др.). Это обусловлено тем, что повторное применение природных пенициллинов, особенно при нарушении рекомендованных режимов дозирования, потенцирует среди копатогенов полости рта селекцию β-лактамаза-продуцирующих штаммов. В связи с этим «незащищенные» пенициллины избыточно разрушаются, что и определяет невозможность создания эффективных их концентраций в *locus morbi*. Таким образом при рецидивирующем течении бактериального тонзиллита/фарингита и частом применении АБ существует высокая вероятность создания условий, при которых природные пенициллины не смогут элиминировать *S. pyogenes*, что и определяет риск повторных обострений и развития осложнений. Добавление к амоксициллину клавулановой кислоты позволяет существенно расширить спектр его антибактериального действия. Это обусловлено тем, что клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам и ингибирует II, III, IV и V типы бета-лактамаз, что позволяет сохранить необходимую бактерицидную активность амоксициллина и способствует эрадикации чувствительных к нему бактерий.

Таким образом, стартовая АБ-терапия при обострении хронического тонзиллита (J35.0) или фарингита (J31.2) должна проводиться ингибитор-защищенными аминопенициллинами (Флемоклав Солютаб® или др.). В этих случаях рекомендуют препараты, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту в соотношении 4:1. При этом дозу указанных антибиотиков необходимо рассчитывать по амоксициллину. Так Флемоклав Солютаб® при лечении рецидива хронического тонзиллита/фарингита рекомендуют использовать у детей в возрасте до 12 лет в суточной дозе 30 мг/кг/сутки (по амоксициллину), а у детей старше 12 лет (с массой тела 40 кг и выше) – 1,5 г/кг/сутки (по амоксициллину). Суточную дозу при этом вводят в 3 приема с равными временными интервалами. Принимать препарат целесообразно во время приема пищи (в начале еды), что уменьшает риск развития диспептических явлений. Противопоказанием к назначению амоксициллин/клавуланата является аллергия на пенициллины. В этих случаях назначают макролидные антибиотики (рис. 3).

При первом эпизоде острого бактериального среднего отита (код по МКБ-10: H.66.0) и острого бактериального синусита (код по МКБ-10: J01) препаратом выбора является амоксициллин (рис. 4). Это обусловлено тем, что *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и



Рисунок 3. Стартовая АБТ при обострении хронического тонзиллита у детей.



Рисунок 4. Стартовая АБТ при остром среднем отите и остром риносинусите бактериальной этиологии.



Рисунок 5. Стартовая АБТ при остром среднем отите и остром риносинусите бактериальной этиологии.

M. catarrhalis – основные возбудители указанных заболеваний – устойчивы к пенициллину, но в большинстве случаев сохраняют высокую чувствительность к аминопеницилли-

нам. Предпочтение при этом отдается диспергируемым формам амоксициллина (Флемоксин Солютаб®), благодаря их лучшей переносимости. При этом режим дозирования

и способ применения должны строго соответствовать официальным рекомендациям. Так Флемоксин Соллютаб® назначают в суточной дозе 30–60 мг/кг/сут., распределив ее на 3 приема.

В тех же случаях, когда ребенок незадолго до заболевания принимал природные пенициллины, незащищенные аминопенициллины или цефалоспорины 1 поколения, стартовая терапия в нетяжелых случаях должна проводиться пероральными формами «защищенных» β-лактамовых антибиотиков (амоксциллин/клавуланат, цефалоспорины 2 и 3 поколений), такими как Флемоклав Соллютаб®, Супракс® (цефиксим) или др. (рис. 5). Супракс® – пероральный цефалоспорин 3 поколения, обладающий высокой активностью против основных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Особо следует отметить высокую чувствительность к препарату даже у тех штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые продуцируют β-лактамазы. Супракс используют в суточной дозе 8 мг/кг/сутки (в 1–2 приема).

При обострении хронического среднего отита (код по МКБ-10: Н66.1-3) и хронического синусита (код по МКБ-10: J32) препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат и цефалоспорины 2–3 поколения (цефуроксим, цефиксим). В тяжелых случаях используют приемы «ступенчатая АБ-терапии», начиная лечение с парентерального введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием при улучшении состояния. В тех случаях, когда нельзя исключить участия пенициллин-резистентных штаммов пневмококка в развитии обострения, целесообразно использовать такие препараты защищенного амоксициллина, в которых соотношение амоксициллин/клавуланат соответствует 7:1 (например, Флемоклав Соллютаб® в виде диспергируемых таблеток (875/125). При этом суточную дозу амоксициллина повышают до 45–90 мг/кг/сутки и назначают в виде 2-кратного приема в течение суток. При выявлении высо-

корезистентного пневмококка (при МИС90 2 мг/л и выше) целесообразно использовать препараты амоксициллин/клавуланата, в которых соотношение активных компонентов соответствует 14:1. Дозу антибиотика при этом рекомендовано повысить до 90 мг/кг/сутки (по амоксициллину).

Эмпирический выбор стартовой АБ-терапии при пневмонии основан на уточнении эпидемиологических данных, индивидуальных особенностях (возраст, фоновые состояния, сопутствующая патология) и клинических проявлений заболевания. Установлено, что на этиологию пневмонии, кроме эпидемиологических факторов, существенное влияние оказывают возраст пациента и его преморбидное состояние. Так, у детей первых месяцев жизни этиология внебольничной пневмонии может быть обусловлена очень широким спектром возбудителей (вирусы, хламидии, стрептококки, стафилококки, протей, клебсиелла, кишечная палочка и др.). Адекватная оценка клинико-anamnestические данные и результатов рентгенологического обследования позволяют предположить этиологию пневмонии. Так, лихорадка и токсикоз в дебюте заболевания, физикальные данные, а также очаговые и/или сливные рентгенологические изменения в легких позволяют с большей достоверностью предположить, что заболевание обусловлено типичными бактериальными возбудителями. Лечение в этих случаях начинают с парентерального введения антибиотиков широкого спектра действия (ампициллин или амоксициллин, или амоксициллин/клавуланат, или цефалоспорины). В тяжелых случаях аминопенициллины комбинируют с аминогликозидами. Такой выбор антибиотиков объясняется необходимостью воздействия на целый ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые могут быть причиной заболевания у детей данного возраста. Принимая во внимание высокий уровень β-лактамаза-продуцирующих штаммов среди потенциальных возбудителей, предпочтение должно отдаваться

ингибитор-защищенным аминопенициллинам и цефалоспоринам 3 генерации. При этом использование амоксициллина в комбинации с клавулановой кислотой (амоксциллин/клавуланат) или ампициллина с сульбактамом (ампициллин/сульбактам) позволяет сохранить высокую микробиологическую и терапевтическую эффективность препарата даже в тех случаях, когда пневмония вызвана β-лактамаза-продуцирующими возбудителями. В то же время следует отметить, что ингибитор-защищенные аминопенициллины в обычных дозах могут быть неэффективны, если заболевание вызвано микроорганизмами, резистентность которых не связана с образованием β-лактамаз (пневмококк, метициллин-резистентный стафилококк). В тяжелых случаях необходимо использовать внутривенное введение антибиотиков – при этом амоксициллин/клавуланат применяется в дозе 30–60 мг/кг/сут. (по амоксициллину), а цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон или цефотаксим) в дозе 50–100 мг/кг/сут.

В тех случаях, когда пневмония развивается у ребенка первых месяцев жизни, в анамнезе которого затяжной конъюнктивит, а у матери – генитальный хламидиоз, заболевание может быть обусловлено *C. trachomatis*. В пользу этого также свидетельствуют затяжной сухой кашель с постепенным нарастанием интенсивности и частоты, медленное развитие других симптомов заболевания, а также преобладание интерстициальных изменений на рентгенограмме. Терапию в этих случаях проводят современными макролидными антибиотиками в течение 10–14 дней.

Учитывая особенности этиологии внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста (ведущий возбудитель – *S. pneumoniae*, значительно реже – *H. influenzae*), АБ-терапию начинают с амоксициллина (рис. 6). В тех случаях, когда пневмония развивается у ребенка, не получавшего в предшествующий период пенициллины, незащищенные аминопенициллины или цефалоспорины 1 поколения, препаратом

выбора является амоксициллин. Обычно амоксициллин при этом назначается в суточной дозе – 40 мг/кг/сутки, вводимой в 3 приема. Следует отметить, что повышение суточной дозы амоксициллина до 45 мг/кг/сут. позволяет использовать 2-кратный прием препарата с сохранением его высокой клинико-микробиологической эффективности. При аллергии на пенициллины можно использовать макролиды или цефалоспорины 2–3 поколения (риск перекрестной аллергии у цефалоспоринов с пенициллином не превышает 1–3%). В тех случаях, когда ребенок в предшествующий заболеванию период уже использовал пенициллин, амоксициллин, ампициллин или цефалоспорин I поколения, то стартовая терапия проводится препаратами амоксициллин/клавуланата (рис. 7). Обычно препараты используют в суточной дозе 40 мг/кг/сут. (по амоксициллину), которую распределяют на 3 приема. Выбор более высоких доз – 45 мг/кг/сут. и более (по амоксициллину) в 2 приема, требует использования таких препаратов амоксициллин/клавуланата, в которых активные ингредиенты находятся в соотношения 7:1 и выше. Необходимость высоких доз оправдана только в тех ситуациях, когда пневмония вызвана пенициллинорезистентными штаммами пневмококка [19]. В случаях тяжелого течения пневмонии терапия должна начинаться с парентерального введения антибиотика (амоксициллин/клавуланата или цефалоспорин 2–3 пок.) с последующим переходом на пероральный прием («ступенчатая терапия»).

Амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II–III поколения – только как альтернатива

Принимая во внимание, что у детей школьного возраста и у подростков основным возбудителем внебольничной пневмонии является не только *S. pneumoniae*, но и *M. pneumoniae*, стартовая терапия отличается от рассмотренной выше. Это обусловлено тем, что микоплазмы обладают природной устойчивостью к природным пенициллинам, аминопенициллинам и цефалоспорином, но высокочувствитель-

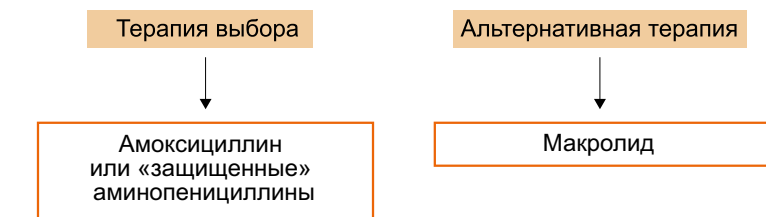


Рисунок 6. Стартовая АБТ нетяжелых внебольничных пневмоний у детей дошкольного возраста.



Рисунок 7. Стартовая АБТ типичных нетяжелых внебольничных пневмоний у детей дошкольного возраста.

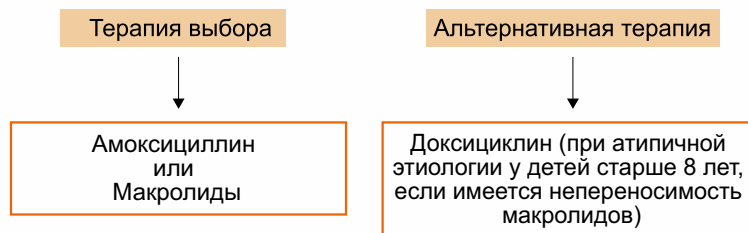


Рисунок 8. Стартовая АБТ нетяжелых внебольничных пневмоний у детей школьного возраста.

ны к макролидам. Следовательно, для правильного выбора антибиотика уже при первом обращении пациента с пневмонией необходимо провести дифференциальный диагноз между пневмококковой и микоплазменной пневмонией. При этом следует отметить, что микоплазменная пневмония хотя и характеризуется острым началом, нередко с фебрильной лихорадкой, но симптомы интоксикации при этом, как правило, слабо выражены, а лихорадка быстро купируется. Кашель в дебюте заболевания сухой, навязчивый, нередко приступообразный, постепенно он становится продуктивным, но может длительно сохраняться. В легких при этом могут выслушиваться рассеянные сухие и разнокалиберные влажные хрипы.

В подавляющем большинстве случаев микоплазменная пневмония протекает нетяжело, характеризуется гладким течением и отсутствием дыхательной недостаточности. В тех случаях, когда развитие пневмонии связывают с *M. pneumoniae* назначение бета-лактамов антибиотиков (аминопенициллины, цефалоспорины) неоправдано. Препаратами выбора при этом являются современные макролиды, которые назначают 7–10-дневным курсом. Предпочтение при этом отдается 16-членным макролидным антибиотикам – джозамицин (Вильпрофен) и др. [20]. У детей старше 8 лет для лечения микоплазменных и хламидийных пневмоний может быть использован также и доксициклин (рис. 8).

При своевременной диагностике и правильном выборе стартового АБ состояние ребенка улучшается уже на 2–3 день терапии. Ребенок при этом становится более активным, у него улучшаются аппетит и самочувствие, а температура тела имеет четкую тенденцию к нормализации. Если же через 48–72 часа от начала лечения положительная клиническая динамика отсутствует или отмечается ухудшение состояния, то антибактериальную терапию следует признать неэффективной. В тех случаях, когда отсутствие эффекта не связано с несоблюдением рекомендаций по режиму дозирования, необходимо провести смену АБ. Если лечение пневмонии начинали с амоксициллина, то решают следующие вопросы – возможно ли продолжать терапию другими бета-лактамами антибиотиками (амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины 2–3 поколения) или же необходимо использовать

макролиды. Замена амоксициллина на макролид при этом оправдана, если имеются убедительные признаки атипичной этиологии пневмонии (микоплазмы, хламидии). В противном случае терапию продолжают бета-лактамами антибиотиками. При этом предпочтение отдается «ингибитор-защищенным» препаратам (амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины 2–3 поколения). Отсутствие эффекта от стартовой антибактериальной терапии макролидами свидетельствует о том, что этиология пневмонии не связана с атипичными возбудителями, что требует необходимость включения бета-лактамов антибиотиков.

При нетяжелых пневмониях терапия АБ проводится до достижения клинического выздоровления, даже если при этом еще сохраняются остаточные изменения на рентгенограмме. Благоприятное течение при нетяжелой пневмонии позволяет отказаться

от проведения «рентгенологического контроля». При этом стойкий клинический эффект (отсутствие лихорадки, токсикоза, дыхательной недостаточности и т.д.) позволяет прекратить лечение АБ через 2–3 дня после его достижения. В целом, продолжительность АБ-терапии при нетяжелой пневмонии, вызванной типичными пневмотропными возбудителями, составляет, как правило, не более 7–10 дней. При пневмониях хламидийной этиологии может быть оправдан 14-дневный курс терапии макролидами, за исключением тех случаев, когда используется азитромицин.

Таким образом, рациональный выбор стартовой антибактериальной терапии и строгое соблюдение рекомендованных режимов дозирования, представленные в настоящем сообщении, позволят достичь положительного эффекта при лечении внебольничных бактериальных инфекций респираторного тракта у детей. ■

Список литературы

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Нисевич Н.И. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стрauchного, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
4. Таточенко В.К. Пневмония / Клинические рекомендации. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 28.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. М.: Медпрактика 2006; 48.
6. Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. Эффективность рациональной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей. Педиатрия. 2011. №6: 34–37.
7. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
8. The Blue Book: Manual of Childhood infections. 3 ed. Oxford University Press, Royal College of Paediatrics and Child Health, 2011; 881.
9. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: Национальное руководство / под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 736 с.
10. Внебольничные пневмонии у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа Российского респираторного общества. / Рук. проекта А.Г. Чучалин. М.: Оригинал-макет, 2011, 64.
11. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guideline for the Management of Community Acquired Pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011, 66: 1–23.
12. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, В.В. Рафальского, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. М.: ПреПринт, 2014.
13. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999–2009 гг. Клини. Микробиол. Антимикроб. Химиотер., 2010, 4: 3–13.
14. Белоусов Ю.Б. Антимикробная терапия на перекрестке медицинских наук. Вестник практического врача. 2012, 1: 3–4.
15. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae* // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10, Suppl. 2. P. 18–27.
16. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE. Clin Infect Dis. 2009, 48(1): 1–12.
17. Buch K., Pucci M.J. New antimicrobial agents on the horizon. Biochem Pharmacol. 2011.
18. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a.
19. Катосова Л.К., Спичак Т.В., Ким С.С. и др. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей. Вопр. диагност. в педиатрии. 2009, 1(2): 27–31.
20. Ким С.С. Эффективные методы диагностики и лечения среднетяжелых внебольничных пневмоний у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.

Атипичный аутизм у детей: особенности соматоневрологического статуса и амбулаторного наблюдения врачом общепедиатрического профиля



Бобылова М.Ю.¹, Винярская И.В.², Быстрова К.Ю.³, Нароваткина Ю.К.⁴

¹ ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», г. Москва

² ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, г. Москва

³ ГКУ «Первомайский детский дом-интернат для умственно отсталых детей», г. Кострома

⁴ НОУ «Школа Святого Георгия», г. Москва

Расстройства аутистического спектра у детей привлекают все большее внимание врачей общей практики, что обусловлено уточнением диагностических критериев и признанием факта существования атипичного аутизма, который является синдромом многих заболеваний. Авторы подробно рассматривают теории происхождения аутизма, клинические проявления атипичного аутизма, в том числе возможные неврологические и соматические нарушения. Отдельное внимание уделено связи аутистического расстройства и эпилепсии или эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Сделан акцент на необходимости междисциплинарного подхода и взаимодействия клиницистов различных специальностей при лечении пациентов с аутистическим расстройством.

Расстройства аутистического спектра у детей привлекают все большее внимание врачей общей практики, что обусловлено уточнением диагностических критериев и признанием факта существования атипичного аутизма, который является синдромом различных заболеваний [15] и, в отличие от первичного аутизма, сопровождается снижением интеллекта, эпилепсией и очаговыми неврологическими симптомами [4].

В данной статье представлен более широкий взгляд на аутизм (выходящий за пределы исключительно психиатрической патологии), принимающий во внимание прежде всего *status praesens* пациента в

целом, с акцентом на неврологические симптомы, поскольку именно они являются свидетельством неблагополучия функционирования нервной системы.

Актуальность проблемы обусловлена следующими фактами:

- ❖ первичная диагностика аутизма слабо развита, так как врачи первичного звена – участковые педиатры и неврологи – не распознают симптомы данного заболевания и своевременно не направляют ребенка к психиатру для получения специализированной помощи;
- ❖ ребенок с аутизмом имеет ряд особенностей сомати-

ческого и неврологического статуса, поэтому помимо систематического наблюдения психиатра он должен получать квалифицированную помощь других специалистов, заключающуюся как в обследованиях, так и в лечении;

- ❖ аутизм – сложное расстройство психического развития, требующее междисциплинарного подхода, взаимодействия и взаимопонимания врачей различных специальностей.

Аутизм – нарушение развития, характеризующееся регрессом речи, общения и социальных вза-

имодействий, сопровождающееся стереотипным поведением.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, атипичный аутизм – общее расстройство развития, которое отличается от аутизма либо возрастом начала, либо клиническими проявлениями заболевания.

По данным крупных популяционных исследований, распространенность аутизма составляет 1 на 100 детей. У мальчиков аутизм встречается в 4 раза чаще [21, 23, 42].

Аутизм – полиэтиологическое состояние. Этиология первичного аутизма остается неизвестной, предполагается роль наследственности и влияние средовых факторов [1, 17]. Вторичный аутизм могут вызвать различные факторы, нарушающие созревание синапсов в пренатальном и раннем постнатальном периодах (вирусы, радиация, травма, хроническая внутриутробная гипоксия и острая асфиксия, интоксикация) [18, 29]. Риск аутизма повышается также с увеличением возраста отца на момент зачатия [48]. Генетические и хромосомные синдромы составляют 25–50% в структуре этиологических факторов аутизма, причем чем тяжелее аутизм, тем более вероятно, что он имеет генетическую природу [40, 53]. В частности, аутизм отмечается у 25–47% больных синдромом хрупкой Х-хромосомы, у 5–10% больных синдромом Дауна, у 16–48% больных туберозным склерозом. Также аутизм характерен для синдромов Ангельмана, Жуберта, Коэна, эпилептических энцефалопатий, особенно синдрома Веста [59]. При осмотре в 15–20% случаев можно выявить стигмы дизэмбриогенеза, указывающие на нарушение внутриутробного развития и синдромальный характер аутизма [46]. Однако у большинства детей фенотип нормальный.

Основная патогенетическая гипотеза объясняет аутизм снижением или повышением активности функциональных связей и их нейрональной синхронизацией, что вызывает социальные, коммуни-

кативные, когнитивные и сенсомоторные нарушения [14, 36].

Аутизм – генетически гетерогенное состояние с полигенным наследованием. Основные мутации выявлены в генах, которые кодируют синаптические связи, нейромедиаторы, миграцию и дифференциацию клеток [35, 45].

Магнитно-резонансная томография и морфологические исследования при аутизме

На макроуровне выявляют увеличение объема и веса головного мозга [20, 51], гипотрофию мозжечка [24]. Исследование большой выборки больных аутизмом с применением метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявило высокую частоту аномалий головного мозга (48%), в том числе нарушение серо-белой демаркации, расширение пространств Вирхова-Робена, аномалии височной доли [25] и мозолистого тела, полимикрогирию [58]. Однако до сих пор МРТ не включена в стандарты исследования пациентов с аутизмом.

Течение аутизма

По мнению большинства авторов, первые симптомы аутизма появляются в 12–18 мес. [1, 13] и включают регресс развития и кататонические явления [15]. Дебют атипичного аутизма, по данным Н.В. Симашковой (2006), в 86% случаев бывает аутохтонным (без явных провоцирующих факторов), в 9% – соматогенно обусловленным, в 5% – психогенным [15]. В качестве психогенных факторов нередко выступает стресс при отлучении от груди, отъезде родителей на отдых (когда ребенка оставляют с бабушкой), при перемене места жительства или нарушении режима (часто также при поездке на отдых, в частности на море). Соматогенной провокацией обычно служат тяжело протекающие интеркуррентные инфекции, вакцинация, начало посещения детского дошкольного учреждения, а также острые травмы и оперативные вмешательства, требующие госпитализации.

Течение аутизма характеризуется четкой стадийностью [15]:

I – стадия психоза – продолжается 1–6 мес., проявляется отрешенностью, самоизоляцией, угасанием эмоций, снижением общей активности, остановкой развития;

II – стадия регресса – продолжается 6–12 мес., сопровождается дальнейшим снижением активности, нарастанием глубины аутизма, утратой речи, навыков самообслуживания, опрятности, поеданием несъедобных объектов (синдром Пика). Особенно выражены двигательные стереотипии: больные вытягивают пальцы рук и сжимают их в кулак, закладывают один палец на другой, быстро выбрасывают пальцы вперед, сжимают их в кулаки, поднимают руки на уровне плеч или держат высоко над головой. Возвращаются свойственные более ранним этапам развития примитивные жесты в виде атетоза пальцев. Больные периодически напрягают мышцы туловища, прижимая к нему согнутые в локтевых суставах руки, затем взмахивают руками, как крыльями, потирают кисти друг о друга. При этом регресс не затрагивает крупную моторику;

III – кататоническая стадия (от 1,5 до 2 лет) – характеризуется «смягчением» симптомов аутизма, появлением кататонических расстройств в форме двигательного возбуждения с маневным бегом, кружениями, раскачиваниями по диагонали или из стороны в сторону в положении стоя, сидя и лежа. Больные импульсивно прыгают, бегают по мебели, карабкаются наверх. При этом сохраняются негативизм и стереотипии.

По завершении III стадии наблюдается постепенное улучшение. Сохраняются гиперактивность в сочетании с импульсивностью, психопатоподобные и неврозоподобные (в виде примитивных навязчивостей) расстройства. Развитие возобновляется. Появляется реакция на окружающих, на обращенную речь, формируются навыки опрятности. При эмоциональном напряжении ребенок может неожиданно произносить отдель-

ные слоги, слова, словосочетания (в тех случаях, когда в обычной ситуации данная речевая продукция отсутствует).

Диссоциированная задержка психического развития сохраняется у 1/3 детей, по данным Н.В. Симашковой (2006), они обучаются в школах коррекционного вида. Остальные 2/3 больных остаются необучаемыми, прежде всего в связи с отсутствием связной речи и невозможностью выполнять инструкции. В пубертатном возрасте дети обычно переносят обострение, менее продолжительное и глубокое, однако приводящее к снижению социализации.

Клинические проявления аутизма

Более подробно рассмотрим отдельные, наиболее значимые, симптомы аутизма [3, 14].

Ограничение зрительного контакта, отсутствие подражания и отклика на имя. В норме привлечь внимание грудного ребенка трудно, особенно надолго, так как функция внимания до 1 года еще не сформирована. Критерий диагноза «аутизм» в возрасте до 1 года – отсутствие реакции на свое имя. Заподозрить аутизм позволяет не само по себе игнорирование или кратковременный интерес к предъявляемой игрушке или звуку, а отсутствие интереса к другому человеку [52]. В норме ответная реакция ребенка (когда взрослый показывает ему какой-то предмет и говорит о нем) появляется в возрасте 8–16 мес. В возрасте 8–10 мес. ребенок улавливает направление, куда смотрит взрослый. В 10–12 мес. ребенок может быть занят собственной деятельностью, но боковым зрением следит за взрослым. В 12–14 мес. появляется указательный жест, а в процессе игры ребенок периодически оглядывается на взрослого. В 14–16 мес. ребенок способен усвоить навыки обращения с предметом, например, научиться тянуть машину за веревку. Все эти навыки возникают на основе социального контакта, у детей с аутизмом они не формируются или

не используются [65].

Задержка навыков игры. Для формирования навыков игры необходимо сенсорно-моторное и конструктивное воображение. Игра начинает формироваться у детей с 4 мес. В 12–14 мес. в норме уже сформирована достаточно сложная игровая деятельность. В 16–18 мес. появляется, а затем все более усложняется воображаемая игра. Бедность игры или ее задержка, игра как аутостимуляция – характеристики дисфункции сенсорно-моторной стадии игры, которые также служат критерием аутизма. У некоторых детей с аутизмом игра может быть развитой, но ее качество существенно отличается от игры обычного двухлетнего ребенка: менее заметна цель, несложный сюжет и мало воображаемых символов. Для детей с аутизмом более типична ритуальная или стереотипная игра (постукивания, выкрики). Эти дети предпочитают играть в одиночестве. Ребенок не направляет взгляд на объект своей игры, смотрит на него боковым зрением, во время игры не отзывается на имя и не стремится к взаимодействию с другими людьми или избегает его.

Нарушение коммуникации. Способность придумать, захотеть и согласовать с окружающими свои желания начинает развиваться в возрасте 3–4 лет и позволяет ребенку соотносить свои потребности с интересами других людей. Дефицит мышления в этой области приводит к нарушению общения и социального поведения, что объясняют гипофункцией миндалевидного тела и нарушением восприятия эмоций [41].

Дизэкзекутивное поведение. Планирующая функция играет важнейшую роль в интеграции целенаправленного действия, особенно в новых или сложных ситуациях. На структурном уровне ее осуществляют четыре лобно-подкорковые связи. Дорсолатеральный префронтальный путь связан с дисфункцией планирования; вентромедиальный – с нарушением мотивации, а медиальный и лате-

ральный орбитофронтальные пути отвечают за регуляцию аффектов и социального поведения соответственно [19, 30]. Нарушение планирующей функции сопровождается нарушением праксиса. Страдает способность гибко переключаться между различными вариантами поведения. Планирующая функция отвечает за соблюдение правил поведения и является речевым предшественником действия.

Задержка речевого развития. Аутизм можно заподозрить, если к 2 годам ребенок не использует речь для общения. Обычно лепет появляется к 6 мес., слоговая речь формируется к 10–12 мес. Для аутизма характерны задержка речевого общения между ребенком и родителями, позднее начало лепета, отсутствие указательного жеста, кивков, отрицательного мотания головой. Особенности речевого развития – отсутствие отклика на имя, невозможность диалога при сформированных навыках устной речи – говорят о нарушении восприятия речи. Обычно ребенку трудно понять вопрос, с которым обращается к нему взрослый.

Эхолалия. У детей 2-летнего возраста в норме можно отметить повторы последнего слова или нескольких слов услышанного предложения. Эта стадия быстро проходит у здорового ребенка, однако персистирует у детей с аутизмом. Пациенты с аутизмом повторяют не только слово, но и услышанную интонацию. У 25–30% детей характерен регресс устной речи в возрасте от 1 до 2 лет [43, 44]. Обычно родители утверждают, что ребенок прекрасно развивался, а затем внезапно перестал говорить или общаться. Однако подробный сбор анамнеза выявляет особенности развития речи и невербального общения еще до начала регресса [54, 64].

Эмоции. Дети с аутизмом малоэмоциональны, редко улыбаются, мимика и жесты обеднены и, как правило, не используются в контексте смысла беседы. Характерно нарастание клинической симптоматики (нервозность, стереотипии,

гипер- или гипоактивность) при нарушении привычного распорядка. У ребенка с аутизмом отмечается неспособность справиться с изменениями окружающего мира, неприязнь к новизне. Характерна фиксация на определенных предметах или действиях (ребенок потряхивает руками, теревит предметы). У некоторых детей отмечается сверхценный интерес (например, поездка, солнечная система, динозавры и т.д.).

Застревания, стереотипии, ритуалы. Эти явления могут отмечаться не только при аутистическом расстройстве, но и при других нарушениях развития, к которым относятся умственная отсталость и различный сенсорный дефицит, хромосомные и генетические синдромы, эпилепсия, особенно синдром Веста.

Сенсорные расстройства (слуховые, зрительные, тактильные и вкусовые) и двигательные нарушения (диспраксия, гипотония мышц, дистония, атаксия). Эти явления связаны с дисфункцией соответствующих зон коры большого мозга. Особенности зрительных нарушений при аутизме признаны извращение цветового восприятия, снижение зрительного слежения. Пациенты с аутизмом фиксируются на деталях при обработке информации и не схватывают целого, в результате представления фрагментарны и хаотичны [37].

Диспраксия – трудность планирования последовательности координированных движений. При аутизме отмечается диспраксия речи, языка (нарушение глотания и жевания), мелкой моторики (почерк, захват карандаша), нарушение пространственных представлений, равновесия. В результате ребенок с аутизмом выглядит неловким, во время бега задевает предметы, не может поймать мяч.

Атаксия при аутизме имеет корковое, а не мозжечковое происхождение. Она ассоциирована с низким мышечным тонусом, который вызывает нарушение равновесия и координации и формирует неправильную походку.

Особенности соматического статуса при аутизме

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Первые симптомы возникают в возрасте 1–4 мес.: ребенок становится беспокойным, «заходится в плаче», при этом отмечается повышенное газообразование, расстройство стула. Обычно диагностируют колики, дисбактериоз, лактазную недостаточность. В более старшем возрасте характерны функциональные нарушения ЖКТ: боли в животе, хронический запор или диарея (с частично непереваренной пищей в стуле), метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс. Встречаются рефлюкс-эзофагит I или II степени, хронические гастрит и дуоденит.

Низкая активность ферментов, разлагающих углеводы, описана у половины детей с аутизмом. У 25% больных повышается выделение желчи и поджелудочного сока после внутривенного введения секретина, что предполагает высокую чувствительность секретинных рецепторов в поджелудочной железе и печени [26, 27].

Описаны нарушения флоры кишечника. Отсутствующие в норме неспоровые анаэробы, в частности *Clostridium histolyticum*, и микроаэрофильные бактерии у детей с аутизмом выявляются в большом количестве [56]. Наблюдается повышение бактериального эндотоксина в сыворотке [34].

Микроскопическими находками являются лимфоидная нодулярная гиперплазия тонкого и толстого кишечника, описаны случаи вторичного эозинофильного колита. Выявленная иммунопатология слизистой оболочки ЖКТ при аутизме легла в основу гипотезы об аутоиммунном повреждении кишечника, и в частности Мейснерова и Ауэрбахова сплетений, которые функционируют за счет выброса серотонина [26]. Суть гипотезы заключается в том, что перекрестные антитела взаимодействуют с серотониновыми рецепторами центрального происхождения; однако

это не объясняет других изменений в головном мозге, выявленных при аутизме.

Неудивительно, что в некоторых случаях соблюдение диеты улучшает поведение ребенка. Однако достоверных исследований взаимосвязи аутизма и дисфункции ЖКТ не проводилось.

Нарушения обмена веществ.

При аутизме нарушен баланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Зарегистрирована чрезмерная реакция эндокринной системы на инсулиновый стресс. После вызванной введением инсулина гипогликемии происходит более медленное, чем в норме, восстановление уровня глюкозы, более быстрый выброс кортизола и соматотропина. Также выявлен низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 в спинномозговой жидкости [50].

Нарушения обмена нейромедиаторов [11] настолько очевидны, что до недавнего времени ведущая гипотеза происхождения аутизма гласила, что он является нейромедиаторным расстройством. При аутизме выявляют как повышение, так и понижение уровня различных нейромедиаторов. Синтез серотонина снижен по сравнению с нормой, в то время как уровень его предшественника – свободного триптофана – в плазме крови повышен на 30–50%. Выявлены аутоантитела к рецепторам серотонина и их низкая активность, приводящая к тому, что свободный серотонин не связывается рецептором [50].

У 30% больных аутизмом выявляют повышение серотонина и снижение мелатонина. Мелатонин образуется из серотонина под действием нескольких ферментов шишковидной железы. Нарушением метаболизма мелатонина объясняют распространенные при аутизме нарушения сна – диссомнии и парасомнии. При изменении циркадного ритма под воздействием света и темноты ни у одного из пациентов с аутизмом не выявлен нормальный уровень мелатонина. Значительно повышен уровень бета-эндорфина. Изменена активность холинер-

гических рецепторов: активность мускариновых холинорецепторов снижена на 30%, а никотиновых – на 65–73%. Снижена активность ферментов синтеза глутамата, выявлены нарушения на уровне глутаматных рецепторов АМРА-типа в мозжечке. Уровень глутамата в крови у пациентов с аутизмом значительно превышает норму [50].

Нарушение церебрального кровотока. Согласно одной из теорий, тромбоциты и сосудистый эндотелий вовлечены в каскад патофизиологических реакций при аутизме. При функциональной МРТ и позитронно-эмиссионной томографии, как правило, снижен мозговой кровоток в лобно-височных областях мозга, а в сером веществе повышено содержание жидкости. На этих данных (церебральный отек) базируется теория воспаления серого вещества при аутизме [55].

В нашей стране ввиду малодоступности функциональной нейровизуализации по инициативе родителей стало популярным проведение транскраниального дуплексного сканирования. Надо отметить, что провести это исследование ребенку с аутизмом без наркоза очень сложно, так как метод требует длительного тактильного контакта и сохранения неподвижной позы, а под наркозом, по нашему мнению, исследование теряет свое значение. В результате получены данные, которые не находят подтверждения в зарубежных источниках. В частности, при аутизме очень часто обнаруживаются особенности вертебробазиллярного кровотока, а именно: гипоплазия одной или двух позвоночных артерий, повышение скорости кровотока по вене Галена, косвенные признаки повышения внутричерепного давления. К сожалению, пока не проведена корреляция между этими находками и психологическими особенностями аутизма.

Аутоиммунные реакции при аутизме. При аутизме выявлены различные аутоантитела к антигенам мозга, но результаты этих исследований часто противоречат друг другу. Кроме того, не ясно,

являются ли антитела причиной аутизма или его следствием. D.L. Vargas et al. выявили активный воспалительный процесс в коре головного мозга, белом веществе и мозжечке в виде активации микроглии и астроглии, повышения уровня цитокинов (макрофагальный хемоаттрактантный белок (MCP-1) и фактор роста опухоли). Накопление макрофагов и моноцитов, отсутствие лимфоцитов и антител указывает на нейроиммунную реакцию. В цереброспинальной жидкости выявлено повышение уровня цитокинов (TNF-альфа, IL-6 и GM-CSF, IFN-гамма, IL-8, MCP-1). Эти изменения сопровождаются лимфопенией на периферии, неполной клеточной Т-активацией после стимуляции, уменьшением активности натуральных киллеров Т-лимфоцитов, колебанием уровня иммуноглобулина в сыворотке, ростом числа моноцитов и нарушением соотношения Th1/Th2 с преобладанием Th2 без компенсаторного увеличения регулирующего цитокина IL-10 [2, 63].

Аналогичные изменения выявляются при неврологических расстройствах аутоиммунного характера, при которых поведенческие и когнитивные нарушения возникают вследствие аутоиммунной агрессии по отношению к собственным нейронам. В экспериментах на животных доказано, что аутоиммунные реакции в антенатальном и раннем постнатальном периодах могут вызывать отдаленные последствия в виде нарушения поведения и когнитивного дефицита [33].

На основании полученных данных была выдвинута теория, согласно которой внутриутробная вирусная инфекция нарушает толерантность иммунной системы при аутизме. Так, у детей с аутизмом выявлены серопозитивные антитела к антителу, причем отмечена связь между семейным анамнезом аутоиммунных заболеваний и тяжестью аутизма. Повышен уровень сывороточных антител к основному белку миеллина.

Вирусы BKV, JCV и SV40 значительно чаще выявляются у детей с

аутизмом [33]. Характерны бактериальные и/или вирусные инфекции, не типичные для детского возраста, слабо выраженная реакция Манту и низкая выработка антител при вакцинации, особенно к возбудителю коклюша (*Bordetella pertussis*). Показано, что в контрольной группе детей с нормальным развитием антитела после вакцинации против кори, краснухи и паротита выработались в 100% случаев, а у детей с аутизмом антитела к вирусу краснухи обнаружены у 73,3%, паротита – у 53,3%, кори – только у 50% [33]. Факт вакцинации по времени нередко совпадает с дебютом аутистического регресса. Неудивительно, что многие родители связывают заболевание ребенка с прививкой. В поддержку этого мнения свидетельствует тот факт, что, несмотря на тщательно проведенную плановую вакцинацию, дети с аутизмом продолжают часто болеть и нередко повторно переносят заболевания, от которых они были привиты. Все эти факты, а также выявление в крови детей с аутизмом повышенного содержания ртути (многие вакцины готовят на основе солей ртути) стали причиной возникновения теории о том, что причиной аутизма может быть вакцинация. Эта теория была очень популярна в 70–80-е годы, поддерживаясь спекулятивными исследованиями, показывающими, что рост аутизма в развитых странах происходил параллельно с внедрением массовой вакцинации. В результате родители стали отказываться от прививок, и, к сожалению, это привело к росту заболеваемости дифтерией и полиомиелитом, закончившемуся не только инвалидизацией, но и рядом смертельных случаев. Поэтому в настоящее время в западных странах данная теория утратила свою популярность, и негативное отношение родителей к вакцинации изменилось.

Открытие повышения уровня антител IgA и IgG к казеину и белкам гликогена у пациентов с аутизмом привело к целому ряду теорий возникновения и лечения аутизма, которые во многом переключаются с теорией функциональных на-

рушений ЖКТ. В результате, по инициативе родителей больных детей стала очень популярной безглютеновая и безказеиновая диета, причем многие родители отмечают улучшение состояния детей. К сожалению, достоверных исследований влияния диеты на клинические проявления аутизма не проводилось. Дети с аутизмом относятся к группе часто болеющих.

Окислительный стресс и аутизм. Теория происхождения аутизма в результате повреждения нейронов свободными радикалами в настоящее время утратила свою актуальность и может рассматриваться только в историческом аспекте. Нет сомнения, что свободные радикалы могут приводить к широкому диапазону психоневрологических расстройств, но эти реакции являются одними из звеньев метаболических нарушений при аутизме. Тем не менее при лечении поведенческих расстройств по-прежнему назначают антиоксиданты (глутатион, витамины А, С и Е).

Митохондриальные нарушения при аутизме. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования при аутизме связано с высоким уровнем кальция, активностью митохондриальных переносчиков – аспартата-глутамата и скоростью окислительных реакций. У детей с аутизмом после интеллектуальной нагрузки снижается уровень карнитина, повышается уровень лактата, аминотрансфераз, креатинфосфокиназы, аланина и аммиака [11, 63].

Эпилепсия и аутизм

Повышение возбудимости нейронов головного мозга является своеобразным патогенетическим «перекрестком» между аутизмом и эпилепсией [49]. На анатомическом уровне этот «перекресток» соответствует, вероятно, структурам лимбической системы (миндалевидное тело и гиппокамп), которые представляют собой высокоэпилептогенные зоны [32].

При первичном аутизме эпилепсия и эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме

(ЭЭГ) не связаны с аутистическим процессом, а являются независимым состоянием [21, 63]. Наиболее часто в таких случаях встречаются идиопатические формы эпилепсии, такие как детская абсансная эпилепсия, роландическая и юношеская миоклоническая эпилепсия [32]. Наличие на ЭЭГ субклинической эпилептиформной активности может быть сопутствующим генетически детерминированным эпилептиформным феноменом, который требует лишь динамического наблюдения [7, 14].

При атипичном аутизме, который и рассматривается в рамках данной статьи, частота эпилепсии в среднем составляет 30% [31, 32, 50]. При этом по мере взросления больных риск эпилепсии достигает 46% [38]. Существует и обратная взаимосвязь – развитие 32% детей с эпилепсией соответствует диагностическим критериям аутизма [31]. Эпилепсия чаще встречается у пациентов со средней или тяжелой формой аутизма и двигательными нарушениями [61].

Эпилептические приступы при аутизме могут быть разных типов. Чаще отмечаются фокальные приступы (особенно исходящие из коры височной доли) и инфантильные спазмы. У 46% детей с инфантильными спазмами в катанезе отмечаются проявления аутизма и интеллектуального дефицита, поскольку гипсаритмия представляет собой своего рода «когнитивный эпилептический статус» [32]. Дебют симптоматической фокальной эпилепсии (обычно височной или лобной) в младенческом возрасте также может стать причиной аутизма [57].

Продолженная эпилептиформная активность без эпилептических приступов при аутизме

С введением в практику ЭЭГ-мониторинга ночного сна было выявлено большое число пациентов с эпилептиформной активностью, не сопровождающейся приступами. В результате сформировалась

одна из популярных, но позднее не получивших подтверждения гипотеза о том, что основная причина аутизма – эпилептическая активность на ЭЭГ [8, 10]. Тем не менее изучение взаимосвязи перманентных психических и поведенческих нарушений и постоянных разрядов локальной либо генерализованной эпилептической активности привело к открытию и пониманию механизмов эпилептических энцефалопатий, в чем значительную роль сыграли российские эпилептологи – К.Ю. Мухин [12] и В.А. Карлов [10].

Эпилептическая энцефалопатия – заболевание, основным или единственным проявлением которого служат устойчивые психические, когнитивные, коммуникативные нарушения, обусловленные эпилептическими разрядами в мозге, объективно регистрируемыми на ЭЭГ. Эпилептические энцефалопатии относят к фокальным и/или генерализованным симптоматическим либо предположительно симптоматическим эпилепсиям. Встречаются и идиопатические случаи. Эпилептические энцефалопатии составляют 1–3% случаев эпилепсии детского, юношеского и молодого взрослого возраста. При отсутствии адекватной антиэпилептической терапии эпилептические энцефалопатии имеют тенденцию к прогрессированию с развитием тяжелой задержки речевого, психического развития, деменции, психозов, социальных расстройств.

В.А. Карлов предложил выделить два типа эпилептической энцефалопатии.

Эпилептическая энцефалопатия I типа возникает у детей с эпилептическими синдромами, характеризующимися прогрессирующими расстройствами когнитивной сферы, интеллекта, речи и других церебральных функций. Это так называемые катастрофические энцефалопатии. К ним относятся синдромы Отахара (наиболее ранняя форма), Веста, Леннокса-Гасто, тяжелая миоклоническая энцефалопатия раннего детского возраста, эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами.

Эпилептическая энцефалопатия II типа (эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, приобретенная эпилептическая афазия – синдром Ландау-Клеффнера, атипичная роландическая эпилепсия) сопровождается нарушениями речевого развития и поведения. В большинстве случаев позднее присоединяются эпилептические приступы. В 100% случаев на ЭЭГ выявляется продолженная региональная и диффузная эпилептиформная активность типа доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) с резким нарастанием индекса в фазу медленного сна – до 85% и более на пролонгированных эпохах записи. Несмотря на термин «доброкачественная», эпилептиформная активность типа ДЭПД у ряда детей может оказывать патологическое воздействие на когнитивные функции [10, 12].

Аутистический эпилептиформный регресс (АЭР), описанный в 1997 г. R.F. Tuchman и I. Rapin, представляет собой атипичный аутизм, причиной которого служит постоянная продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ вследствие незрелости мозга [62].

Кроме аутизма данное состояние сопровождается трудностями формирования учебных навыков (дисграфия, дислексия, дискалькулия) и приступами в рамках неонатальных или фебрильных судорог, идиопатических эпилепсий и т.д. Заболевание дебютирует в возрасте 18–24 мес. Ребенок перестает реагировать на обращенную речь, теряет интерес к игрушкам и ролевым играм, присоединяются стереотипии, нарушения пищевого поведения, страх новизны. Нередко выявляются гиперактивность, агрессия и аутоагрессия [9]. Могут возникать редкие фокальные моторные и вторично-генерализованные судорожные приступы во сне. В бодрствовании могут отмечаться псевдогенерализованные приступы по типу негативного миоклонуса, атипичных абсансов [12]. Следует подчеркнуть, что у большинства пациентов с АЭР эпилептические

приступы прекращаются на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) или самостоятельно исчезают с наступлением пубертата [12, 60].

Особой формой сочетания аутизма с постоянной эпилептиформной активностью является когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Л.Р. Зенков уделял большое внимание изучению этого состояния и, по аналогии с приобретенной эпилептической афазией Ландау-Клеффнера, определил его как «приобретенный лобный синдром», «приобретенный аутизм», «приобретенное эпилептическое нейропсихологическое и поведенческое расстройство». Также на фоне продолженной эпилептиформной активности при полном отсутствии приступов описано развитие острых психозов (депрессивных, тревожных и шизофреноподобных), которые получили название «психотическая эпилепсия» [8, 9].

Эпилептиформная активность при аутизме локализуется в лобно-, центрально-височных областях, битемпорально, в затылочных отделах [7]. В случае ее обнаружения у пациентов с аутизмом перед врачом встают два вопроса.

Оказывает ли данная эпилептиформная активность влияние на развитие или усугубление симптомов аутизма?

Является ли она генетически детерминированным ЭЭГ-маркером незрелости головного мозга у ребенка с аутизмом?

В первом случае важно назначение антиэпилептической терапии в целях блокирования постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [2], тогда как во втором случае назначение АЭП бессмысленно в связи с отсутствием причинно-следственной связи между клинической картиной и данными ЭЭГ [13]. Такая ситуация особенно характерна для детей, в семьях которых были случаи идиопатической фокальной эпилепсии [7]. При доказанном отсутствии эпилептических приступов и неврологических нарушений требуется динамическое наблюдение за

психическим состоянием ребенка и его неврологическим статусом, проведение в динамике видео-ЭЭГ-мониторинга с обязательным включением сна [6, 7].

Особенности наблюдения и лечения детей с аутизмом

Дети с аутизмом помимо наблюдения у психиатра должны получать консультацию и проходить необходимое обследование у педиатра, невролога, гастроэнтеролога и при необходимости других узких специалистов по крайней мере 1 раз в год для выявления сопутствующих проблем. Также необходим систематический контроль речи и навыков развития, которые осуществляют соответственно логопед-дефектолог и клинический психолог.

В России ребенок может пройти комплексное обследование у всех указанных специалистов одновременно на психолого-медико-педагогической комиссии (ПМПК). Это единственный метод обследования, при котором свое мнение о состоянии здоровья и развитии высказывают коллегиально врачи (педиатр, невролог, психиатр) и педагоги, что, несомненно, значительно повышает качество рекомендаций. Многие родители сталкиваются с тем, что мнения специалистов часто противоречат друг другу, и это иногда полностью обесценивает консультацию и вызывает естественное недоверие к назначениям врача. Кроме того, диагноз врачей как таковой носит медицинский характер: родителям сообщают, как называется заболевание их ребенка, но редко дают практические рекомендации. Напротив, диагноз ПМПК имеет чисто практическое значение, так как несет много рекомендательной информации.

У детей с аутизмом необходимо проводить контроль ЭЭГ-мониторинга (для выявления эпилептиформной активности и диагностики эпилептических приступов), корректировать нарушения сна и мониторировать побочные эффекты лекарств. Особое значение имеет систематическое обследование

ЖКТ, учитывая нарушения аппетита и физического развития. Также для детей с аутизмом характерны симптомы соединительнотканной дисплазии, проявляющейся нарушением осанки, плоскостопием. Поэтому, с точки зрения педиатра, важно проводить лечебную физкультуру. С позиции психокоррекции она также улучшает моторику и координацию [5].

Для оптимизации лечения интеркуррентных заболеваний необходимо помнить, что ребенок с аутизмом редко способен сформулировать свои жалобы, у него обычно снижена чувствительность к боли, проведение пальпации и аускультации затруднено в связи с поведенческими особенностями [47].

К сожалению, как специфические лекарства, так и унифицированная схема лечения аутизма отсутствуют. Все медикаментозные препараты подбирают по симптоматическому принципу, учитывая выраженность агрессии, аутоагрессии, возбуждения, тревожности, нарушения сна, ритуалов и стереотипий, снижение способности к обучению и социальным взаимодействиям. Многими авторами отмечены различия в лечении взрослых и детей. Так, у детей эффективность лечения, как правило, выше, побочные эффекты выражены меньше, реже отмечаются нейрореплетические реакции в виде дискинезий. Также следует заметить, что ответ на один и тот же препарат может быть совершенно разным у детей с одинаковой клинической картиной. Все это приводит к необходимости индивидуального подбора препаратов [3].

Альтернативные методы лечения существуют, но могут вызывать опасные последствия, а эффективность этих методов не доказана. Авторы, которые предлагают собственные методы лечения, не всегда имеют медицинское образование и, соответственно, не могут правильно оценить состояние ребенка. К таким способам лечения относятся внутривенное введение секретина, метод Томатиса (обучение с помощью наушников), назначение

больших доз мелатонина. Следует предупреждать родителей о том, что «альтернативные методы лечения», разработанные без понимания патогенеза аутизма, могут оказаться потенциально опасными. Однако решение о лечении всегда остается за родителями, поскольку они являются официальными представителями ребенка и полностью отвечают за него. Именно поэтому диагностику и ведение ребенка с аутизмом, как с любым другим заболеванием, следует осуществлять очень аккуратно, придерживаясь правил этики и деонтологии [16].

Заключение

Аутизм – психическое расстройство, для опытного детского психиатра его диагностика не представляет затруднений. Катанамнестически, анализируя амбулаторные карты детей с уже установленным диагнозом аутистического расстройства, очень часто можно увидеть, что невролог в процессе консультации описывает симптомы аутизма, но в заключении указывает «неврологически здоров» или «синдром гиперактивности с дефицитом внимания». Формально, с точки зрения невролога, такой ребенок действительно неврологически здоров. У него нет очаговых неврологических симптомов, у него живой взгляд, у него даже есть активный словарный запас – все это явно исключает неврологическое заболевание. Другое дело, что произносимые ребенком слова не соответствуют ситуации, он не отвечает на вопросы, не смотрит в глаза врача, активно сопротивляется осмотру, иногда даже убегает и прячется под стол или кушетку. Нельзя сказать, что такой ребенок развивается по возрасту. Для завершения диагностики невролог не должен стесняться признать свою некомпетентность и дать направление на рутинное неврологическое обследование и дальнейшее наблюдение у клинического психолога и детского психиатра. Очень важно сообщить об этом родителям аккуратно, чтобы не спровоцировать у них обиду, но мотивировать их закончить диагностику и оказать ребенку

квалифицированную помощь. По статистике, у детей до 3 лет около 20% случаев аутизма остаются недиагностированными, а в 50% случаев диагноз снимают к 7 годам в связи с компенсацией аутизма [28]. Эти данные показывают, насколько важна аккуратность трактовки состояния ребенка при первичном обращении [44]. Очень часто вместо аутизма дошкольникам диагностируют синдром гиперактивности с дефицитом внимания [22], по данным V.K. Jensen et al. (1997), это происходит в 74% случаев [39].

Мы категорически не рекомендуем придерживаться выжидательной тактики, основанной на невмешательстве, так как без специализированной помощи у детей с аутизмом невозможно развитие речи, навыков общения и социальной адаптации. Лечение, начатое в максимально ранние сроки, в сочетании с поведенческой терапией и развивающими занятиями, способствует восстановлению речи и когнитивных навыков.

Реабилитационная программа должна включать комплекс мероприятий, осуществляемых группой специалистов различного профиля (врачами, психологами, логопедами, дефектологами, музыкальными работниками, инструкторами лечебной физической культуры и др.) при соблюдении принципов непрерывности и преемственности [15].

Раннее выявление атипичного аутизма в детском возрасте с правильной и своевременной постановкой нозологического диагноза и безотлагательное проведение коррекционных мероприятий с применением эффективных современных методов фармакотерапии и реабилитации позволяет достичь положительных результатов в восстановлении речи, навыков опрятности, улучшении моторики, развитии эмоциональной сферы. Это способствует частичному преодолению задержки психического развития, возможности начала обучения в школе, т.е. приводит к улучшению коммуникации, социализации и бытовой адаптации. ■

Список литературы

1. Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. 240 с.
2. Башина В.М., Козлова И.А., Ключник Т.П. и др. Повышение уровня аутоантител к фактору роста нервов в сыворотке крови детей, больных шизофренией. Журн. невропатол. психиатр. 1997; 97(1): 47–51.
3. Башина В.М., Козлова И.А., Ястребов В.С. и др. Организация специализированной помощи при раннем детском аутизме. Методические рекомендации. М., 1989. 26 с.
4. Башина В.М., Красноперова М.Г., Симашкова Н.В. Классификация расстройств аутистического спектра у детей. Аутизм и нарушения развития 2003; (2); 2–9.
5. Башина В.М., Симашкова Н.В. Лечение и реабилитация больных аутизмом в детстве. В кн.: Материалы XIII съезда психиатров России. М., 2000. С. 113–4.
6. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. Эпилепсия и аутизм. Вестн. эпилептологии 2012; (1): 12–20.
7. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. Вестн. эпилептологии 2012; (1): 3–12.
8. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Мясников В.Н. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии и их лечение. Журн. неврол. психиатр. 2004; 104(4): 30–8.
9. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и соавт. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах. Журн. неврол. психиатр. 2007; 107(6): 39–49.
10. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журн. неврол. психиатр. 2006; 106(2): 4–12.
11. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 352 с.
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. С. 396–426.
13. Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Аутичный ребенок. Пути помощи. М.: Теревинф, 2010. 288 с.
14. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Эпилептиформная активность у детей без эпилепсии: клиничко-электроэнцефалографические корреляции. Журн. неврол. психиатр. 2006; (6): 42–6.
15. Симашкова Н.В. Атипичный аутизм в детском возрасте. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2006. 44 с.
16. Симашкова Н.В. Новые подходы к проблеме атипичного аутизма. В кн.: Материалы XIV съезда психиатров России. М., 2005. С. 223.
17. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Башина В.М. Клинические и нейрофизиологические аспекты тяжелых форм аутизма у детей. Журн. невропатол. Психиатр. 2006; 106(7): 12–9.
18. Abrahams B.S., Geschwind D.H. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. Arch Neurol 2010; 67(4): 395–9.
19. Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the Frontal Lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev 2006; 16(1): 17–42.
20. Bailey A., Luthert P., Dean A. et al. A clinicopathological study of autism. Brain 1998; 121(Pt 5): 889–905.
21. Baird G., Robinson R.O., Boyd S., Sharman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. Dev Med Child Neurol 2006; 48(7): 604–8.
22. Barkley R.A. A critique of current diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder: clinical and research implications. J Dev Behav Pediatr 1990; 11(6): 343–52.
23. Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. J Child Psychol Psychiatry 1989; 30(2): 285–97.
24. Bauman M., Kemper T.L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. Neurology 1985; 35(6): 866–74.
25. Boddaert N., Zilbovicius M., Philippe A. et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. PLoS One 2009; 4(2): e4415.
26. Buie T., Campbell D.B., Fuchs G.J. 3rd et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report Pediatrics 2010; 125 Suppl 1: S1–18.
27. Buie T., Fuchs G.J. 3rd, Furuta G.T. et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. Pediatrics 2010; 125(1): 19–29.
28. Chawarska K., Klin A., Paul R., Volkmar F. Autism spectrum disorder in the second year: stability and change in syndrome expression. J Child Psychol Psychiatry 2007; 48(2): 128–38.
29. Chelly J., Khelifaoui M., Francis F. et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. Eur J Hum Genet 2006; 14(6): 701–13.
30. Chow T.W., Cummings J.L. Frontalsubcortical circuits. In: Miller B.L., Cummings J.L. et al. The human frontal lobes: functions and disorders. New York: Guilford Press, 2007. P. 25–43.
31. Clarke D.F., Roberts W., Daraksan M. et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. Epilepsia 2005; 46(12): 1970–7.
32. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: Trimble M., Schmitz B. et al. The neuropsychiatry of epilepsy. 2nd ed. Cambridge University Press, 2011. P. 24–38.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Русском журнале детской неврологии», Том VIII–IX, 4, 2013/1 2014, стр. 42–51.



II Международный региональный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

г. Актобе, 20 мая 2015 г.

Западно-Казахстанский государственный
медицинский университет им. М.Оспанова,
ул. Маресьева, 68

г. Караганда, 22 мая 2015 г.

Карагандинский государственный
медицинский университет,
ул. Гоголя, 40

Организаторы:
КОМПАНИЯ



Генеральный спонсор



Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей – к эффективной терапии



Савенкова М.С.

ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Этиология. Основные группы возбудителей

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей и взрослых по своей частоте и эпидемической распространенности занимают первое место среди всех болезней. Это группа инфекционных заболеваний, объединенная схожей клинической симптоматикой. В качестве основных возбудителей рассматриваются вирусы, внутриклеточные патогены и бактерии.

Дети разного возраста в норме 2–3 раза в год болеют ОРЗ. Частота респираторных заболеваний может быть объяснена многообразием вирусов и пневмотропных

возбудителей бактериального происхождения. За последние 30 лет, благодаря развитию микробиологии, генно-инженерных методов, произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций. Если в прежние годы, выставляя ребенку диагноз «острой респираторной вирусной инфекции», мы были уверены, прежде всего, в наличии хорошо изученных и известных возбудителей – таких как грипп, парагрипп, аденовирус, РС-вирус, риновирус, энтеровирусы. В последние годы появились и другие пневмотропные возбудители, участвующие в эпидемиологиче-

ском процессе – коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирусы (табл. 1).

С внутриклеточными возбудителями – хламидиями и микоплазмами связано около 30% заболеваний верхних и нижних дыхательных путей как острых, так и хронических. В 2012–2013 гг. в связи с эпидемией микоплазменной инфекции отмечался рост пневмоний.

Легионеллы являются возбудителями пневмоний у детей раннего и более старшего возраста. Вирусы группы герпеса на сегодняшний день также рассматриваются в качестве возбудителей ОРЗ.

Таблица 1. Основные группы возбудителей ОРЗ у детей

Группы возбудителей	Возбудители
Респираторные вирусы	Грипп (А, В), парагрипп, аденовирусы, РСВ, риновирусы, коронавирусы, энтеровирусы
Внутри- и внеклеточные возбудители	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Pneumocystis spp.</i>
Герпесвирусы	Г 1, 2 типа, Varicella Zoster 3-его типа, ЭБВ – 4 типа, ЦМВ – 5 типа, Г 6 типа
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Бактериальные возбудители ЛОР-органов и респираторного тракта	Пневмококк, гемофильная палочка, <i>Moraxella</i> , золотистый стафилококк, кишечная палочка, <i>Klebsiella</i>
Другие возбудители	Легионеллы, бокавирусы, метапневмовирусы

Выделенных возбудителей объединяет легкость передачи, способность к изменчивости и нестойкость постинфекционного иммунитета. Исходя из этих соображений, до получения результатов лабораторных исследований очевидно целесообразнее употреблять более обобщенный термин ОРЗ – «острое респираторное заболевание» или РЗ «респираторное заболевание».

Ежегодно эпидемиологический состав вирусов меняется. В среднем, насчитывается более 200 видов респираторных вирусов: гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальный вирус (РСВ), адено-, рино-, корона-, энтеровирусы. Доля респираторных вирусов может быть различной и зависит нередко от географических особенностей той или иной страны или города. Так, в Калифорнии (США) преобладают риновирусы (30–50%), в России – на долю гриппа приходится 30–50%, в период эпидемии этот показатель увеличивается [1, 2]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), экономические потери при ежегодном подъеме заболеваемости гриппом составляют 1–6 млн. долларов США на 100 тыс. населения, ежегодно умирают 200–500 тыс. человек. ВОЗ в Европейском регионе в марте-апреле 2015 года продолжает регистрировать активность гриппа на средних уровнях, продолжается циркуляция вирусов гриппа А (H3N2) и А (H1N1) 2009 и В с увеличением доли вирусов гриппа В. В мире (по данным ВОЗ) на сегодняшний день регистрируется заражение людей вирусом птичьего гриппа А (H5N1). В Китае регистрируется инфицирование людей вирусом гриппа А (H7N9), главным источником заражения при этом явились рынки живой птицы (*ссылка: Федеральная служба по надзору в сфере защиты потребителей и благополучия человека*).

После перенесенной гриппозной инфекции формируется нестойкий иммунитет, продолжительность которого составляет

Эпид. сезон продолжается с сентября 2012 до апреля 2013
Зарегистрировано 2 млн. 893 тыс. 304 больных ОРВИ
В стационары было госпитализировано 47 747
В возрастной структуре преобладало детское население – 84,4%

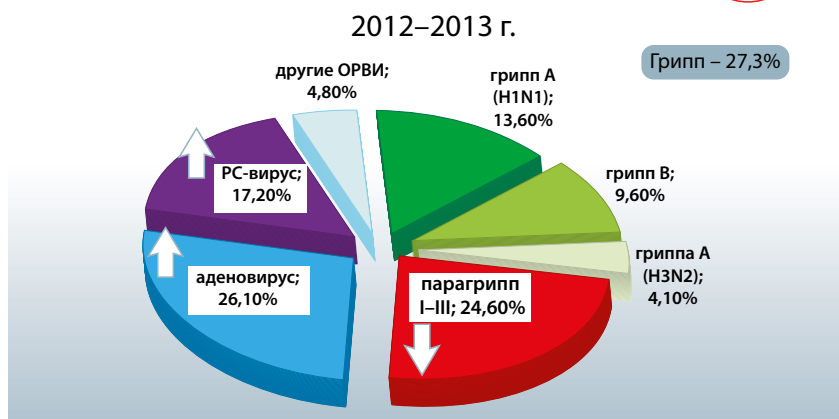


Рисунок 1. Основные возбудители в Москве в 2012–2013 гг.

около 1,5–3 лет и только к данному виду вируса гриппа. Именно высокой изменчивостью вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме объясняется возникновение эпидемий.

Репликация большинства вирусов происходит в респираторном тракте (РТ) (гриппа, парагриппа, РСВ, рино-, корона-), а у некоторых, помимо РТ – в желудочно-кишечном тракте (адено-, энтеро-).

Ситуация с активацией и преобладанием различных вирусов ежегодно меняется и требует анализа. Так, если в 2007 году по данным Санкт-Петербургской государственной медицинской академии преобладал парагрипп – 50%, на долю гриппа приходилось 15% (тип А – 12%, В – 3%), на аденоинфекции – 5%, РСВ – 4%, микоплазму – 2,7%, энтеровирусы – 1,2%, смешанные инфекции составляли – около 23% случаев [3].

На сегодняшний день ситуация с вирусами значительно изменилась. По данным института демографии «Вышей школы экономики» (рис. 1), уменьшилось значение парагриппозной инфекции, значительно увеличилось количество больных аденовирусными и РС-вирусной инфекциями. В связи с этим вероятно ожидать клинические формы заболеваний, связанные именно с этими инфекциями: бронхитами, обуслов-

ленными РС-вирусом. [4], фарингоконъюнктивальной лихорадкой и другими.

От каких факторов зависит инфицирование теми или иными возбудителями? Можно перечислить основные: возраст, частота заболеваний, уровень поражения слизистых респираторного тракта (ВДП, НДП), сезонность, состояние лимфоузлов и слизистых полости рта. Для детей раннего возраста большую роль играет преморбидный фон и тесный контакт с инфицированными родителями.

Особую группу составляют «часто болеющие дети» (ЧБД), для которых характерен смешанный характер течения и большая частота эпизодов респираторных заболеваний в течение года.

Частые (или рекуррентные) респираторные заболевания у ребенка – хорошо это или плохо? Ответ на данный вопрос не может быть однозначным, и в этом случае, вполне закономерно существование противоположных мнений. С одной стороны, респираторные заболевания способствуют формированию иммунитета. С другой стороны, рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей, особенно у детей первых трех лет жизни определенно связаны с развитием бронхоспазма к 7 годам. В этой связи частые респираторные заболевания приводят к

повышению сенсibilизации организма и развитию хронической патологии (бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, обструктивных бронхитов, рецидивирующего синдрома крупа), которые, в свою очередь, способствуют формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы [5, 6, 7].

Клинические симптомы острых респираторных заболеваний во многом схожи: гипертермия, катаральные явления (насморк, кашель), головная боль, гиперемия зева, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов, боли в животе, рвота, артралгии.

Несмотря на схожую клиническую картину, имеются и определенные различия, как в клинических симптомах, так и в продолжительности инкубационного периода. Так, для гриппа инкубационный период может быть очень коротким от 2–5 часов до 7 суток. Грипп является острым инфекционным заболеванием с коротким инкубационным периодом, внезапным началом, выраженной интоксикацией. Лихорадочный период при гриппе сохраняется 1–2 дня, гипертермия достигает 38–40°C. Клиника риновирусной инфекции развивается спустя 10–12 часов, температура – субфебрильная. При аденовирусной инфекции и заболеваниях внутриклеточной этиологии инкубационный период может быть более продолжительным – от 2 до 14 дней. При аденовирусной инфекции лихорадка до 38°C может сохраняться до 2-х недель. Для герпесвирусных инфекций инкубационный период может быть различным по продолжительности – от 1–2 суток до 3-х недель. А.К. Абдулаевым (2011) выявлена высокая частота ГВ-инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями РТ. Большинство детей были инфицированы ВЭБ (63,5%) и ЦМВ (59,1%). Частота инфицирования при респираторной патологии ви-

русами ВПГ 1–2 типа и ВГЧ-6-го типа была значительно ниже (33,9 и 8,7%) [8].

Известно, что возбудители имеют определенный тропизм к отдельным участкам слизистой респираторного тракта, тем самым, определяя основную симптоматику заболевания. Так, для вируса гриппа свойственно поражение эпителия верхних (задняя стенка глотки) и нижних (трахеобронхит) дыхательных путей, включая паренхиму легких (пневмонию). РС-вирусная инфекция чаще поражает детей второго полугодия жизни с развитием бронхообструкции и бронхоолита. Для аденовирусной инфекции, наряду с обильным серозным отделяемым при кашле, характерно наличие конъюнктивита, полиаденита, возможна гепатомегалия. При парагриппозной инфекции у детей в возрасте 6–18 мес. жизни чаще поражается слизистая гортани, именно поэтому они чаще госпитализируются в стационар с обструктивным ларингитом (синдромом крупа). Риновирусная инфекция преимущественно поражает слизистую носа с развитием насморка, чихания, заложенности носа.

Лихорадочный период при острых респираторных вирусных инфекциях также различный: при гриппе – гипертермия (38–40°C) – 1–2 дня, парагриппе – 37,5–38°C (до 5 суток), аденовирусной инфекции (лихорадочный период с размахами до 38–39° в течение 2-х недель). При риновирусной инфекции температурная реакция незначительно выражена, чаще субфебрильная.

Хламидийная и микоплазменная инфекция характеризуются кашлем «коклюшеподобного» характера, с одновременным увеличением лимфоузлов, нередко конъюнктивитом. Температурная реакция чаще не выражена. Заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии нередко носят рецидивирующий характер, сопровождаются функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [9].

Нередко заболевания вирусной и внутриклеточной этиологии сопровождаются активацией эндогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*), либо присоединением грамотрицательных возбудителей типа *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Осложнения бактериального характера (синуситы, отиты, пневмонии) возникают у детей раннего и пубертатного возраста и связаны с особенностями развития иммунной системы. Лимфоузловое кольцо с момента рождения у ребенка играет огромную роль и выполняет защитную функцию от респираторных вирусов, бактерий, грибов. Ранний возраст отличается своеобразием функции иммунной системы. В этом возрасте происходит периориентация иммунного ответа с превалированием Th2-ответа, свойственного новорожденным и детям первых месяцев жизни на Th1-ответ, свойственный взрослым [10]. У детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями имеет место дисфункция микробиоциноза и местного иммунитета слизистой рото- и носоглотки. К особенностям иммунной системы ЧБД следует отнести нарушение процессов интерферонообразования, снижение уровня секреторного иммуноглобулина (sIgA), лизоцима, снижение В-клеточного и Т-клеточного иммунитета [11].

Известно также и негативное влияние частого использования антибактериальных препаратов у ЧБД, которые подчас назначаются без предварительного обследования, формируя не только сенсibilизацию, но и дисбактериоз и резистентность выделенной микрофлоры.

Лечение ОРЗ. Основные группы препаратов

Антибактериальная терапия. Основными показаниями для назначения антибиотиков являются риск развития бактериальных осложнений: ранний детский возраст, гипертермия более 3-х дней, болевой синдром при развитии отита,

подозрение на пневмонию.

Практика показала, что для успешного лечения детей необходимо знание микробиологических и серологических результатов, без учета которых возможно формирование тяжелых и хронических форм заболеваний из-за нерационального по продолжительности курса антибактериальной терапии. В связи с риском развития тяжелых осложнений, особенно у детей раннего возраста и новорожденных, значительно ограничены показания для многих групп антибиотиков: аминогликозидов (ото- и нефротоксичность), хлорамфеникола (апластическая анемия), сульфаниламидов и котримоксазола (ядерная желтуха), цефтриаксона (ядерная желтуха). Нежелательные реакции отмечены при приеме эритромицина (тошнота, рвота) [12].

За последние 20 лет на фармацевтическом рынке появились новые антибактериальные средства (защищенные β -лактамы, макролиды, карбапенемы, гликопептиды, фторхинолоны). Следует также учитывать рост резистентности стафилококков, пневмококков, гемофильных палочек и других грамотрицательных микроорганизмов [12]. Проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является социальной, и рассматривается в различных ее аспектах. В этой связи изучается резистентность микроорганизмов не только в стационарах (например, заболеваний, вызванных метициллинрезистентным стафилококком *Staphylococcus aureus* – MRSA, энтеробактериями), но и во внебольничной среде. Наблюдается неблагоприятная тенденция к концентрации резистентных штаммов в детских коллективах (детских домах и детских садах). По данным Козлова Р.С. (2009), в целом по стране резистентность пневмококков к пенициллину составляет 10%, в то время как в детских домах она достигает 80–90%. В России, в отличие от стран Западной

Европы, США, Юго-Восточной Азии, сохраняется благоприятная ситуация с чувствительностью к β -лактамам, макролидам, фторхинолонам [13].

Не случайно при лечении тяжелых форм внебольничной и госпитальной пневмонии необходим постоянный мониторинг результатов на чувствительность к антибактериальным препаратам *in vitro*. Для профилактики возникновения устойчивых штаммов следует каждые 1–2 года производить смену лекарственных средств, наиболее часто используемых в больнице, что уменьшит вероятность появления резистентных штаммов [13].

При развитии у ребенка респираторного заболевания любой инфекционной природы педиатру следует ответить на ряд вопросов:

1. Нужен ли антибиотик?
2. Какой антибиотик следует использовать, каковы пути его введения в организм?
3. Какова продолжительность курса терапии?
4. Каковы критерии излеченности?

Принципы выбора эмпирического антибиотика базируются на знании основных возбудителей как в стационаре, так и в амбулаторной практике. Перед назначением антибиотика следует оценить «факторы со стороны больного» и ряд «факторов возбудителя».

«Факторы больного»:

- ❖ аллергологический анамнез;
- ❖ состояние функции печени и почек;
- ❖ наличие сопутствующих заболеваний;
- ❖ прием других лекарственных средств;
- ❖ тяжесть болезни;
- ❖ возраст;
- ❖ локализацию патологического процесса;
- ❖ у сексуально активных девочек оценивают прием контрацептивов.

«Факторы возбудителя»:

- ❖ вероятный возбудитель (вирус или бактерия);
- ❖ его количественная характеристика;

- ❖ наличие токсинов;
- ❖ чувствительность микроорганизма к противомикробным средствам.

Ежегодно проводимый нами скрининг основных возбудителей на основе комплекса серологических и микробиологических методов, осуществляемый на протяжении более 15 лет, позволил определить динамику основных возбудителей. За этот период было обследовано более двух с половиной тысяч детей и более 500 взрослых. Исследование проводили на базе Морозовской больницы г. Москвы, Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, МНИИЭМ им. Н.Г. Габричевского МЗ РФ. Серологическая диагностика проводилась методом ИФА у детей (амбулаторно и в стационаре) с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов. Иммуноферментная диагностика включала определение иммуноглобулинов классов IgG и IgM для следующих инфекций: хламидиоза (*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *C. psittaci*), микоплазмоза (*M. pneumoniae*, *M. hominis*), токсоплазмоз, вирус простого герпеса 1, 2 типа (*Herpes simplex Type 1*, *Herpes simplex Type 2*), вирус Эпштейна-Барр – вирус герпеса 4-го типа (*Epstein-Barr virus Human herpes Type 4*), вирус герпеса человека 5-го типа (*Cytomegalovirus, Human herpes Type 5*). Всего было обследовано 714 детей разного возраста.

На рис. 2 представлена тенденция преобладающих возбудителей последних 4-х лет (с 2007 по 2012 гг.).

В целом, оценивая изменения в структуре возбудителей, которые происходили с начала настоящего века, была выявлена тенденция к увеличению герпесвирусных заболеваний. В то же время заболевания внутриклеточной этиологии сохраняют свою актуальность и на сегодняшний день. На рис. 2 данная тенденция сохраняется (2007–2012 гг.): преобладают ЭВВ

Динамика основных возбудителей за 2007–2012 гг.

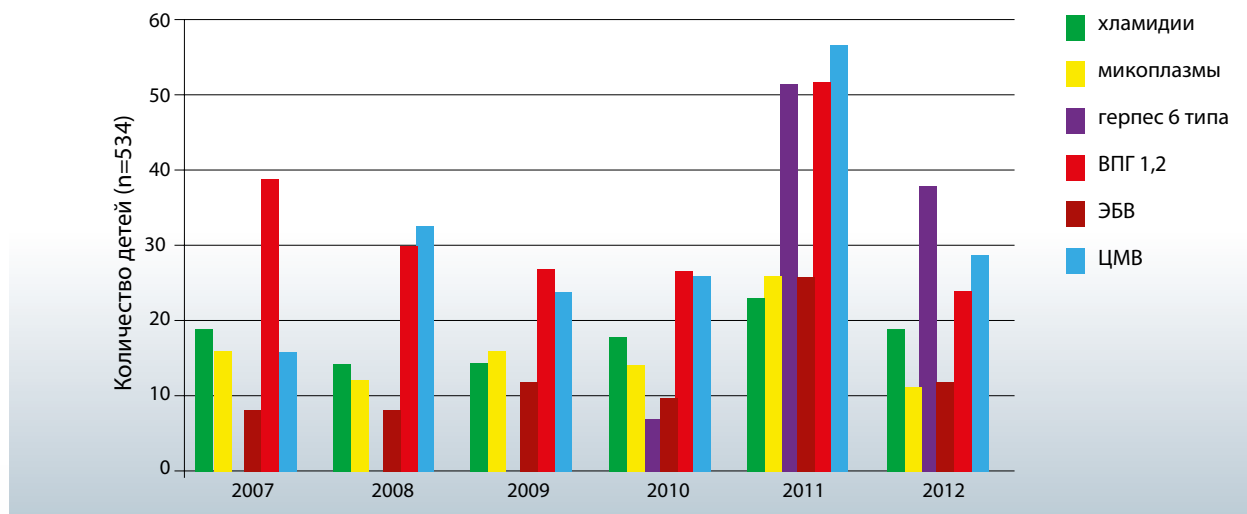


Рисунок 2. Эпидемиологическая структура заболеваний у ЧБД за 2007–2012 гг.

и ЦМВ инфекции. С 2011 года активно начинает увеличиваться герпес 6 типа. Данная тенденция должна учитываться, так как ряд заболеваний имеет смешанную этиологию, без четкого знания которой невозможен грамотный выбор терапии.

Учитывая основные требования, предъявляемые к назначению антибактериальных препаратов, наиболее эффективными и безопасными для детей принято считать группу **аминопенициллинов, цефалоспоринов и макролидов**.

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин широкого спектра действия, угнетающий синтез бактериальной стенки. Оказывает воздействие не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы. Амоксициллин в настоящее время по-прежнему продолжает рассматриваться как препарат первой линии при бронхитах, пневмонии, синусите, тонзиллите, среднем отите [14, 15]. Известно, что механизм устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам связан с продукцией бета-лактамаз широкого спектра, разрушающих бета-лактаманное кольцо. Для преодоления резистентности в настоящее время используются комбиниро-

ванные препараты, содержащие в своем составе антибиотик и ингибитор бета-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). В педиатрической практике известны также и нежелательные действия клавуланата на систему пищеварения (диарея, диспептические явления), на долю которых приходится 18–20%. «Защищенные» аминопенициллины – амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, согласно рекомендациям ВОЗ и Минздрава РФ, включены в Перечень необходимых и важнейших лекарственных средств РФ и стандартов лечения больных с пневмониями, тонзиллитами. В последние годы, благодаря инновационной технологии, в основе которой происходит равномерная дисперсия частиц по новой технологии «Солютаб», был создан ряд препаратов: Флемоксин Солютаб, Флемоклав Солютаб. Данная технология позволяет повысить всасывание клавулановой кислоты до 62–66%, а действующее вещество в неизменном виде максимально всасывается в зоне воспаления [16, 17]. Амоксицилли/сульбактам (Трифамокс) выпускается для детей в виде суспензии, расширяет спектр активности амоксициллина за счет устойчивых к нему штаммов, связывается с белками

плазмы и проявляет синергизм с другими бета-лактамами антибиотиками. Сульбактам обладает большей устойчивостью к изменениям pH-среды, чем клавуланат, по этой причине его следует применять у часто болеющих детей [16, 17].

Цефалоспорины относятся к бета-лактамам антибиотикам широкого спектра действия. Выделяют 4 поколения цефалоспоринов для парентерального введения и перорального приема (табл. 2).

На сегодняшний день уже созданы цефалоспорины V поколения с анти-MRSA-активностью (цефтаролин, цефтобипрол).

Для выбора правильной этиотропной терапии необходимо ориентироваться в некоторых различиях спектра цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения проявляют чувствительность в основном к стрептококкам (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и стафилококкам. По уровню антипневмококковой активности они уступают цефалоспорином последующих поколений и аминогликозидам. По этой причине спектр их применения ограничен.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения шире: они более активны в отношении стафилококков, а также грамотри-

Таблица 2. Классификация цефалоспоринов

Способ применения	Поколение			
	I	II	III	IV
Парентеральный	Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефепим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/ сульбактам
Пероральный	Цефалексин Цефадроксил	Цефуроксим/ аксетил	Цефиксим Цефтибутен	

цательных микроорганизмов: *Neisseria spp.*, *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*. На практике цефалоспорины II поколения активно применяют при пневмониях, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей.

Парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон – 50–100 мг/кг/сут. в 3–4 введения) проявляют высокую активность в отношении стрептококков, стафилококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. С учетом спектра действия, их рекомендуется применять при тяжелых инфекциях: пневмонии, менингите, сепсисе, нозокомиальных инфекциях. Цефалоспорин IV поколения (цефепим) по своим базовым характеристикам близок к цефалоспорином III поколения. Отличие заключается в способности цефепима проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β-лактамазами. Поэтому цефепим проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, а также в отношении микроорганизмов – гиперпродуцентов хромосомных β-лактамаз (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*).

Из пероральных цефалоспоринов на сегодняшний день в на-

шей стране и за рубежом хорошо зарекомендовал себя пероральный цефалоспорин III поколения – цефиксим (Супракс) [18]. Цефиксим создан по технологии Солютаб. Обладая широким спектром действия, он применяется в амбулаторной и стационарной практике при заболеваниях ЛОР-органов, дыхательных путей (верхних и нижних), заболеваниях мочевыводящих путей. В условиях клинической практики и *in vitro* эффективность цефиксима подтверждена при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Цефиксим также активен *in vitro* в отношении грамположительных – *Streptococcus agalactiae* и грамотрицательных бактерий – *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*.

К препарату устойчивы *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, большинство штаммов *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* (в т.ч. метициллинорезистентные штаммы), *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.* Для взрослых и детей с массой тела более 50 кг суточная доза составляет 400 мг в 1 или 2 приема.

Детям с массой тела 25–50 кг препарат назначается в дозе 200 мг/сут. в 1 прием.

Таблетку можно проглотить, запивая достаточным количеством воды, или развести в воде и выпить полученную суспензию сразу после приготовления. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Макролиды являются не сегодняшний день практически единственной группой антибиотиков, в отношении которой высокочувствительны внутриклеточные инфекционные агенты. Макролиды обладают уникальной способностью к концентрации в тканях и очагах воспаления, причем наиболее интенсивно они накапливаются в миндалинах, лимфоузлах, легких, плевральной жидкости, органах малого таза, суставах. Макролиды целесообразно применять не только при внутриклеточных инфекциях (хламидийной, микоплазменной, токсоплазменной и т.д.) этиологии, а также при смешанных вариантах. К ним высокочувствительны стрептококки, пневмококки, стафилококки, хламидии, микоплазмы, легионеллы, гонококки; умеренно чувствительны энтерококки, *Helicobacter pylori*, боррелии, микобактерии (кроме *M. tuberculosis*), токсоплазма, анаэробы; гемофильная палочка к большинству препаратов слабочувствительна. Устойчивы к макролидам метициллинорезистентные стафилококки,

E. faecium, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosae*, *Acinetobacter*.

Макролиды представлены 3 группами:

- ❖ I группа – 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин);
- ❖ II группа – 15-членные (азитромицин);
- ❖ III группа – 16-членные (джозамицин, спирамицин, мидекамицин).

Суточные дозы и кратность введения макролидов:

Внутрь:

- Азитромицин 10 мг/кг/сут. 5–10 сут. однократно;
- Джозамицин 30–50 мг/кг/сут. в 3 приема;
- Кларитромицин 7,5–15 мг/кг/сут. в 2 приема;
- Мидекамицин 30–50 мг/кг/сут. в 3 приема;
- Рокситромицин 5–8 мг/кг/сут. в 2 приема;
- Эритромицин 40–50 мг/кг/сут. в 3–4 приема.

Парентерально:

- Кларитромицин 7,5 мг/кг (не более 1 г) в 2 введения детям старше 28 дней;
- Эритромицин 40–50 мг/кг/сут. в 3 введения (92%).

В России на протяжении 20 последних лет накоплен огромный опыт применения азитромицина (сумамеда) – первого представителя группы 15-членных макролидов (азалидов). Одними из первых были работы, которые касались лечения заболеваний ЛОР-органов (отитов, тонзиллита, фарингита). Позднее появились работы по активному применению азитромицина при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей. В последние годы значительно расширились рамки применения азитромицина при таких заболеваниях, как коклюш, скарлатина, инфекции кожи и дерматозы, кишечные инфекции. Широкое применение азитромицина можно объяснить активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицатель-

ных кокков. Однако наибольшую популярность азитромицин получил в связи с особой чувствительностью к внутриклеточным патогенам (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*), простейшим (*Toxoplasma gondii*), спирохетам (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), рикетсиям (*Bartonella henselae*).

Еще одним положительным феноменом, описанным в последние годы, следует считать иммуномодулирующий эффект макролидов [19]. Это воздействие складывается из ряда этапов. Так, азитромицин способен подавлять продукцию интерлейкина-8 (провоспалительного цитокина), тем самым способствуя дегрануляции нейтрофилов и лизису бактерий. Макролиды повышают продукцию интерлейкина-10 (противовоспалительного цитокина), снижают образование медиаторов воспаления [19].

В проведенных нами ранее сравнительных исследованиях была показана эффективность макролидов у детей с хламидийной инфекцией. Наиболее высокой она была у джозамицина (96,5%), азитромицина (93,4%), мидекамицина (93,4%), рокситромицина (92%), клиндамицина (93,4%) и кларитромицина (92%). Наименее результативен был эритромицин (56%).

Джозамицин относится к 16-членным макролидам, созданным на основе технологии Солютаб – диспергируемых таблеток – обеспечивающих равномерную дисперсию частиц действующего вещества. Джозамицин в настоящее время активно применяется при заболеваниях ЛОР-органов (ангине, в том числе стрептококковой), скарлатине, отитах, синуситах, инфекциях нижних дыхательных путей – бронхитах; пневмонии, обусловленной внутриклеточными возбудителями; коклюше, инфекциях кожных покровов и мягких тканей, ин-

фекциях мочеполовой системы, в стоматологии [20, 21].

Противовирусная терапия

У детей арсенал средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии, ограничен. На сегодняшний день для лечения и профилактики гриппа Всемирной Организацией Здравоохранения рекомендовано применение препаратов только этиотропного действия: блокаторы ионных каналов (ремантадин, амантадин) и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир).

Ремантадин у нас в стране начал применяться с 1975 года для лечения гриппа А. Многочисленные исследования изучения клинической и профилактической эффективности Ремантадина свидетельствуют об уменьшении интоксикации, катаральных явлений, уменьшении общей продолжительности заболевания, тяжести течения более чем на 50% [22]. Резистентность к препарату формируется чаще при лечении в терапевтической дозе и равна 10–20%. У современных пандемических вирусов гриппа H1N1 выявлено две мутации во фрагментах белка M2, в связи с чем ВОЗ и Минздравсоцразвития РФ не рекомендуют применение ремантадина (орвирема в сиропе для детей) в пандемический период.

Осельтамивир – первый ингибитор нейраминидазы, по сравнению с Релензой, обладает более высокой биодоступностью (30–100%) [23]. Клинические исследования по применению осельтамивира показали его высокую эффективность при раннем приеме препарата – в первые 36 часов. Прием осельтамивира в качестве профилактического средства не рекомендован и связан с возможным развитием побочных осложнений (диареей, тошнотой, болями в животе и развитием отита) [24].

Активно и эффективно при лечении гриппа у взрослых при-

меняется российский препарат ингавирин (90 мг в сутки в течение 5 дней). Активен в отношении вирусов гриппа А (H1N1), А (H3N2), А (H5N1), гриппа В, парагриппа, аденовируса, РСВ.

Арбидол относится к противовирусным препаратам, сходным по механизму действия с предыдущими. Арбидол, в отличие от амантадина и ремантадина, ингибирует освобождение самого нуклеокапсида от наружных белков, нейраминидазы и липидной оболочки. Таким образом, он действует на ранних стадиях вирусной репродукции. Арбидол подавляет репликацию вируса гриппа А на 80%, В на 60% и С на 20% и может применяться у детей с 2-летнего возраста [25].

Препарат относится еще и к индукторам интерферона, способствуя повышению общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Применяется при гриппе в качестве профилактического средства и для лечения, предотвращая тяжелое течение, продолжительность заболевания и сокращая частоту осложнений. Арбидол совместим с другими противовирусными препаратами, антибиотиками.

Препараты INF

Интерферонпрофилактике гриппа в прежние годы в литературе было посвящено много работ. Ранее проводилось распыление интерферона в носовые ходы для профилактики гриппа и других ОРВИ, однако он быстро выводится из респираторного тракта благодаря действию реснитчатого мерцательного эпителия. В последние годы активно применялся препарат Анаферон детский для лечения и профилактики ОРЗ, препараты рекомбинантного интерферона (виферон). Интерфероны активно используются при респираторных вирусных заболеваниях – гриппе, парагриппе, РС- и аденовирусных инфекциях, риновирусных инфекциях. При

выборе препарата следует также обращать внимание на инструкцию, в которой описаны такие побочные реакции, как поражение ЦНС, гранулоцитопения, лихорадка, алоpecia и др.

Кагоцел относится к индукторам интерферона. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел характеризуется продолжительной (до 4–5 сут.) циркуляцией интерферона в кровотоке.

В последние годы для лечения детей с ОРВИ, а также герпесвирусными заболеваниями стал активно применяться инозин пранобекс. В настоящее время на фармацевтических рынках присутствует более 10 наименований препарата: Isiorinosine, Groprinisin, Immunovir и др. Инозин пранобекс (Изопринозин®, TEVA или Гроприносин® Гедеон Рихтер) относится к метаболитам натуральных пуринов.

Противовирусное действие инозина пранобекс связано с подавлением репликации ДНК и РНК вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменением ее стереохимического строения. Иммуномодулирующий эффект обусловлен стимуляцией функциональной активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров. Препарат увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует биохимические процессы в макрофагах, повышает синтез антител, инициирует продукцию интерферонов, уравнивает баланс клеточного и гуморального иммунитета.

Рекомендуемая доза взрослым – 6–8 таблеток в день. Детям – 50 мг/кг массы тела в сутки в 2–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг). При герпесвирусных инфекциях проводится 1–3

курса по 10 дней с перерывом 8 дней.

Инозин пранобекс изучался у детей в комплексной терапии ОРВИ, при бронхиальной астме, у больных с атопическим дерматитом [26, 27, 28]. Применение инозина пранобекс у ЧБД после санации очагов хронической инфекции снижало частоту эпизодов ОРЗ в 3 раза, частоту рецидивирующего бронхита в 2,3 раза и хронического фарингита – в 2,5 раза. Впоследствии у этих детей значительно сокращался прием антибактериальных препаратов [28].

Как уже было сказано в начале статьи, одними из основных патогенов у детей с респираторными заболеваниями на сегодняшний день становятся герпесвирусы, при лечении которых большинство врачей испытывают определенные трудности. В этом отношении инозин пранобекс в течение последних лет применяется у больных герпесвирусами (герпесом 1, 2 типа, ЭБВ и ЦМВ) [29].

У ЧБД нами было проведено исследование с определением чувствительности к индукторам интерферона у 93 детей от 1 до 15 лет. Наибольшая чувствительность была получена у инозина пранобекс, Имунорикса, ликопида, Кагоцела [30].

Перспективным с нашей точки зрения является применение изопринозина у детей раннего возраста в лечении различных форм герпесвирусных заболеваний, особенно в связи со скорым появлением его суспензионной формы.

Таким образом, острую респираторную инфекцию на сегодняшний день действительно можно назвать многоликкой с позиции этиологических факторов (ОРВИ, герпесвирусов, внутриклеточных возбудителей). Именно своевременная диагностика последних будет определять выбор противовирусной, антибактериальной или комбинированной терапии. ■

Список литературы

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Москва. 2002. 70 с.
2. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum*. 2010. Том. 10. №10. С. 80–86.
3. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдякова О.Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии и экстренной профилактике // *Consilium Medicum*. Педиатрия. 2007. №2. С. 18–22.
4. Valkonen H., Waris M., Ruohola A., et al. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronhiolitis in infancy: a 3-year follow-up // *Allergy*. 2009. V. 64. P. 680–686.
5. Иванова Н.А. Часто болеющие дети. Русский медицинский журнал. 2008. Том 16, №4. С. 183-185.
6. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии. *Детский врач*. 2008, №6. С. 5–10.
7. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ушакова В.В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007. Том 4, №2. С. 48–52.
8. Абдулаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта: дисс... канд. мед. Наук М.; 2011.
9. Савенкова М.С., Савенков М.П. Антибактериальная терапия респираторного хламидиоза у детей // *Consilium Medicum*. Педиатрия 2007. №2. С. 30–35.
10. Майкл Гриппи. Патофизиология легких Изд. 2-е. М: Из-во «Бином» 2005; 303.
11. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «реабилитация часто болеющих детей». Издатель: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М. 2004; 24.
12. «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: 2002; 381.
13. Козлов Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности // В сб. Трудов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2009. Том 1. С. 225–232.
14. Страчунский Л.С., Решедько Г.К. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ: Пособие для врачей. Смоленск: Богес, 2002.
15. Моисеев С.В. Место защищенных аминопенициллинов в лечении внебольничных инфекций // *Клин. фармакол.* 2007. Т. 16, №2. С. 33–36.
16. Зайцев А.А., Колобанова Е.В., Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место защищенных аминопенициллинов // *Леч. врач*. 2008. №5. С. 75–79.
17. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Неижко Л.Ю., Абдулаев А.К. Опыт применения амоксициллина/сульбактама (Трифамокса ИБЛ®) у часто болеющих детей // *Антибиотики и химиотер.* 2008. Т. 53. №5–6. С. 35–41.
18. Савенкова М.С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике // *Consilium Medicum*. Приложение к журналу Педиатрия. 2007. Том. 10. №2. С. 62–66.
19. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма – фармакодинамика / иммуномодуляция // *Клин. Фармакология и терапия*. 2005. №5. С. 20–23.
20. Popa G., Gaftanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2003. 107: 497–502.
21. Мухина М.Ф., Белоусов Ю.Б. Вильпрафен Солютаб: современный подход к лечению внебольничной пневмонии // *Журн. Трудный пациент*. 2009. Том 7. №10. С. 31–34.
22. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения. Санкт-Петербург. Москва – Сочи. 1010. 65 с.
23. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар-Медиа». 2008. 198 с.
24. Киселева Н.М., Кузьменко Л.Г. Противовирусные препараты в общей практике // *Леч. врач*. 2007. №9. С. 61–64.
25. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В., и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. 2008. №4. С. 35–41.
26. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С., и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2010. Т. 7. №3. С. 98–105.
27. Сергеев Ю.В., Малышев А.Ю., Сергеев А.Ю. Изопринозин в терапии больных atopическим дерматитом // *Иммунология, аллергология и инфектология*. 1999. №1. С. 53–57.
28. Маркова Т.П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Фарматека*. 2009. №6. С. 46–49.
29. Сивоманьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // *Педиатрия*. 2007. Т. 86. №3. С. 75–81.
30. Савенкова М.С., Савенков М.П., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций // *Пульмонология*. 2014. №5. С. 83–93.

Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей



Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А.,
Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург

Мукополисахаридозы – группа наследственных нарушений обмена веществ, характеризующаяся накоплением гликозаминогликанов вследствие дефицита специфических лизосомных ферментов. Цель исследования: изучить влияние ферментзаместительной терапии на соматическое состояние и психомоторное развитие детей с мукополисахаридозом I и II типа различной степени тяжести в динамике и оценить ее эффективность. Пациенты и методы: в исследовании использованы данные пятилетнего наблюдения за 13 пациентами с мукополисахаридозом I и II типа. В ходе работы выполнен анализ эффективности терапии по следующим критериям: данные объективных осмотров, ультразвуковое исследование печени, селезенки и сердца, количественное определение экскреции гликозаминогликанов мочи, оценка суставного и внесуставного поражения по шкале JADI, оценка социального возраста и социального коэффициента по шкале Долла. Результаты: получены достоверные различия в содержании гликозаминогликанов мочи, а также по результатам объективной оценки размеров печени и селезенки и ультразвукового исследования площади селезенки через 6 и 12 мес. лечения по сравнению с исходными данными. Зарегистрировано достоверное снижение показателя социального коэффициента на первом этапе терапии, далее различия носят незначительный характер. Существенной динамики суставного статуса на фоне терапии обнаружено не было, что связано со стабилизацией процесса. Не получено достоверных доказательств как положительной, так и отрицательной динамики по поражению миокарда, ультразвуковым характеристикам размеров долей печени. Выводы: ферментзаместительная терапия является эффективным методом лечения соматических проявлений различных типов мукополисахаридозов.

Введение

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных нарушений обмена веществ, характеризующаяся накоплением избытка гликозаминогликанов (ГАГ) вследствие дефицита специфических лизосомных ферментов. Для каждого типа МПС характерен определенный ферментный дефект, позволяющий классифицировать пациентов с МПС на различные типы (табл. 1).

Для МПС характерно вовлечение в патологический процесс всех орга-

нов и систем, включая центральную нервную, опорно-двигательную и сердечно-сосудистую систему. Часто заболевание сопровождается задержкой психомоторного развития. Ключевым моментом, определяющим судьбу пациента с МПС, является ранняя диагностика, позволяющая вовремя начать ферментзаместительную терапию (ФЗТ) и решить вопрос о возможности трансплантации костного мозга в тех случаях, когда это возможно, не дожидаясь полного развертывания

клинической картины заболевания. Раннее терапевтическое вмешательство позволяет отсрочить и уменьшить степень необратимого поражения органов и систем, степень функциональных нарушений, улучшить качество жизни ребенка и семьи в целом, а также увеличить продолжительность жизни пациента до 2-го–3-го десятилетия при тяжелых формах МПС [1], тогда как без лечения продолжительность жизни при синдроме Гурлер составляет в среднем 6, 8 лет [2].

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	ОМIM	Локализация гена	Фермент	Накапливаемые гликозаминогликаны	Частота встречаемости
Мукополисахаридоз типа I: Синдром Гурлер Синдром Гурлер-Шейе Синдром Шейе	607014 607015 607016	4p16.3	α-L-идуронидаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:100 000
Мукополисахаридоз типа II (болезнь Хантера)	309900	Xq27-28	Идуронат-2-сульфатаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:110 000– 1:1 325 000
Мукополисахаридоз типа III (Санфилиппо): A B C D	252900 252920 252930 252940	17q25.3 – A тип 17q21.2 – B тип 8p11.21 – C тип 12q14 – D тип	Гепаран сульфат N-сульфатаза (A), α-N-ацетилглюкозаминидаза (B), ацетил CoA: α-глюкозамид N ацетилтрансфераза (C) и N-ацетилглюкозаминидаза 6-сульфатаза (D)	Гепаран сульфат	1:100 000– 1:200 000
Мукополисахаридоз типа IV (синдром Моркио)	253000 253010	16q24.3 (A) 3p22.33 (B)	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (тип A) или β-галактозидазы (тип B)	Кератан сульфат, хондроитин сульфат (A), кератан сульфат (B)	1:76 000– 1:216 400 (A), тип B очень редкий
Мукополисахаридоз типа VI (синдром Марото-Лами)	253200	5q14.1	Арилсульфатаза B	Дерматан сульфат	1:43 261– 1:1 505 160
Мукополисахаридоз типа VII (Слая)	253220	7q11.21-11.22	β-глюкуронидаза	Дерматан сульфат, хондроитин сульфат, гепаран сульфат	Очень редкий
Мукополисахаридоз типа IX	601492	3p21.3	Гиалуронидаза	Гиалуроновая кислота	Очень редкий

В настоящее время доступен широкий спектр неспецифических методов лечения для пациентов с лизосомными болезнями накопления. Это симптоматическая и субстратредуцирующая терапия, хирургическая и нехирургическая коррекция деформаций, лечение хронической ЛОР-патологии, а также методы специфической терапии, связанной и не связанной с замещением фермента. Субстратредуцирующая терапия основана на подавлении синтеза ГАГ и предотвращении их накопления в клетках. Предпосылками к применению субстратредуцирующей терапии стали результаты, полученные на животных моделях болезни Тея-Сакса [3] и Сандхоффа [4, 5]. Применение данного вида лечения приводило к снижению накопления

субстрата в центральной нервной системе и, как следствие, к уменьшению степени выраженности симптомов заболевания. В дальнейшем подобные исследования проводили на животных моделях болезни Гоше типа I, где также был достигнут положительный эффект [6]. Субстратредуцирующую терапию МПС проводят с помощью препарата генистеин, который чаще используется для лечения пациентов с МПС типа III, но также применим при неврологических формах МПС типов I, II. Генистеин (4', 5,7-тригидроксиизофлавонон, или 5,7-дигидрокси-3 (4-гидроксифенил)-4Н-1-бензопирон) – это растительный эстроген. Препарат является ингибитором тирозиназы эпидермального фактора роста, снижающим продукцию ГАГ.

Эффективность этого метода лечения была показана в исследовании на культурах клеток фибробластов пациентов с МПС. В качестве группы контроля были использованы фибробласты больных МПС, получавших ФЗТ α-L-идуронидазой. Результаты оказались сходными: в обоих случаях происходило снижение содержания ГАГ [7]. Кроме того, установлено, что генистеин не снижает концентрацию ГАГ ниже нормальных значений вследствие наличия механизма обратной связи, который «распознает» содержание ГАГ и отвечает за деградацию только избытка этих соединений. Основным побочным эффектом связан со снижением фертильности у пациентов мужского пола. Некоторые пациенты отмечают выраженные прибавки массы тела на

фоне приема препарата. В настоящее время ввиду побочных эффектов метод подавления синтеза субстрата чаще применяется при наличии высокой остаточной активности фермента. Это наиболее характерно для поздних, более доброкачественных форм болезней. К сожалению, генистеин не оказывает должного эффекта на синтез ГАГ в хондроцитах и фибробластах, несмотря на ингибирование активности тирозинкиназы [8]. Также известно, что препарат не обладает дозозависимым эффектом. Так, при использовании высоких доз (150 мг/кг) у 22 детей с МПС в течение 12 мес. не происходило существенного снижения уровня ГАГ по сравнению со среднетерапевтическими дозами (5–15 мг/кг), несмотря на выраженный редуцирующий эффект, полученный в исследованиях на мышах, которым вводили дозы 160 мг/кг. Вследствие эстрогенного эффекта препарата у 2 мальчиков на фоне терапии развилась гинекомастия, соответствующая 2-й стадии по Таннеру. Содержание ГАГ было вариабельным, а когнитивное развитие пациентов оставалось на прежнем уровне или незначительно снижалось (у 2 пациентов). Существенных нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз препарата, отмечено не было [9].

Терапия, связанная с замещением фермента, представлена двумя вариантами: это собственно ФЗТ и трансплантация костного мозга (ТКМ). В основе ФЗТ лежит использование экзогенных ферментов, приводящее к выведению накопленных нерасщепленных ранее продуктов [10], тогда как ТКМ основана на эндогенном замещении ферментов, продуцируемых клетками донора. В серии экспериментов на культуре клеток была показана возможность перекрестной коррекции дефицита ферментов между различными линиями клеточных культур, т.е. при синтезе фермента в одной клеточной линии он может воздействовать и на другую группу клеток, расщепляя субстрат [11–13].

Эффективность ТКМ существенно зависит от типа МПС и возраста проведения процедуры. Наилучшие результаты зарегистрированы у пациентов с МПС типа I в возрасте до 2 лет, когда поражение центральной нервной системы еще не столь существенно. В целом же ТКМ у пациентов с МПС типа I оказалась наиболее эффективной по сравнению с остальными типами МПС. В посттрансплантационном периоде зафиксировано одновременное восстановление собственной активности фермента до нормальных значений и снижение повышенного ранее уровня экскреции ГАГ до уровня верхней границы нормы для данного возраста. Полученные биохимические сдвиги (активность фермента и уровень экскреции ГАГ) остаются стабильными в течение длительного времени, что обеспечивается донорским химеризмом [14–17].

У пациентов с МПС типа II ТКМ не привела к достаточному повышению активности собственного фермента и оказалась небезопасной, поскольку сопровождалась высокими показателями летальности от осложнений, связанных с самой процедурой [18].

Предпосылкой для разработки ФЗТ стало открытие механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов [19]. В начале 70-х гг. XX в. было установлено, что на поверхности клеточных мембран находятся маннозо-6-фосфатные рецепторы, которые связывают и переносят фермент внутрь клетки. В экспериментах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов обнаружили, что внесенный в культуральную среду экзогенный фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточно субстрат. Впервые эффект ФЗТ был показан на примере культуры фибробластов с введением экзогенного фермента [20]. Препаратами для терапии этих заболеваний являются ферменты, полученные генно-инженерным путем [21].

Основным фактором, ограничивающим эффективность ФЗТ, является непроницаемость гематоэнцефалического барьера для фермента вследствие большой молекулярной массы белковой молекулы. В связи с этим терапия практически не оказывает влияния на неврологические проявления заболевания. Один из альтернативных способов доставки препарата в центральную нервную систему – интратекальный путь введения ферментных препаратов. Была изучена спинномозговая жидкость 10 пациентов с тяжелым или мягким течением МПС I типа, получавших ларонидазу интратекально с 30–90-дневными интервалами в течение 1 года в клинических исследованиях. У 1 больного выявили транзиторное повышение титра антител класса G к ларонидазе, а также повышение содержания интерлейкина 5, белка и лейкоцитов. Наиболее частым побочным эффектом была головная боль. Все побочные явления были устранены пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств. Немедленных или отсроченных аллергических реакций зарегистрировано не было [22]. Наблюдение было продолжено на 5 пациентах для оценки безопасности этого способа введения препарата. Терапия в целом признана эффективной и безопасной для лечения компрессий спинного мозга [22]. Продолжаются клинические испытания по интратекальному введению идурсульфатазы, направленные на оценку безопасности (фаза I/II завершена) и эффективности (проходит в настоящее время) терапии.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что накопление субстрата приводит к иммунологическим реакциям в организме. На примере болезни Фарбера установлена взаимосвязь между накоплением субстрата и воспалительным ответом организма. Так, например, известно, что накопление церамида в клетках синовиальной оболочки приводит к активации CD95+ лимфоцитов,

экспрессирующих рецептор сигналов к индукции апоптоза – Fas-антиген [23]. Подобно болезни Фарбера, иммунологические и иммуновоспалительные механизмы лежат в основе практически всех лизосомных болезней накопления. Новым подходом к терапии МПС является использование противовоспалительных препаратов в сочетании с ФЗТ с целью купирования суставного синдрома. В ряде работ доказана безопасность и эффективность пентосана полисульфата натрия (PPS) не только на моделях животных, но и у пациентов с МПС. Препарат относится к группе гепариноидов, обладает фибринолитической, антикоагулянтной и хондропротекторной активностью. На фоне противовоспалительной терапии PPS у крыс улучшается объем движений в суставах, наблюдается снижение назальной секреции, улучшение трабекулярной структуры и минеральной плотности костей при раннем начале терапии. При этом препарат не оказывает влияния на количество накоплений ГАГ [24].

Генная терапия с помощью вирусных векторов, ТКМ и основанная на ней терапия, фармакологические шапероны – будущие стратегии лечения МПС, в особен-

ности тяжелых форм с вовлечением центральной нервной системы [25].

Разработаны стратегии внедрения генной терапии с использованием адено- и лентивирусов для лечения МПС [26]. Имеется опыт интрацеребрального введения вирусного вектора, содержащего человеческий лизосомный фермент, дефицит которого является причиной МПС IIIA. Показана эффективность такой терапии в течение 6 мес. на 4 пациентах: у 2 из них отмечена стабилизация состояния, у 2 других – снижение степени атрофии коры головного мозга. Кроме того, имело место умеренное улучшение поведения, внимания и сна, а также прогрессирование когнитивных функций [27].

Цель исследования: изучить влияние ферментзаместительной терапии на соматическое состояние и психомоторное развитие детей с мукополисахаридозом I и II типа различной степени тяжести в динамике и оценить ее эффективность.

**Пациенты и методы
Участники исследования**

В течение последних 5 лет в 3-м педиатрическом отделении СПбГПМУ наблюдались и полу-

чали ФЗТ 13 пациентов с МПС типов I и II. Всего в исследование включено 8 мальчиков, 5 девочек, из них с МПС типа I – 9 человек (4 мальчика и 5 девочек), с МПС II типа – 4 детей (все мальчики). Из детей с МПС типа I две девочки имели форму Гурлер-Шейе, остальные семь человек – тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер). Из детей с МПС типа II – один пациент с легкой, остальные – с тяжелой формой заболевания. Краткая характеристика детей, получавших терапию, представлена в табл. 2.

Методы исследования

Выполнен анализ эффективности терапии по нескольким критериям: данные объективных осмотров (размеры печени и селезенки), ультразвуковое исследование печени и селезенки, ЭхоКГ с оценкой толщины миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, количественное определение экскреции ГАГ мочи, оценка суставного и внесуставного поражения по шкале JADI (индекс поражения при ювенильном артрите, Juvenile Arthritis Damage Index), оценка социального возраста и социального коэффициента по шкале Долла.

Таблица 2. Характеристика детей, получавших ферментзаместительную терапию

Пациент	Диагноз	Возраст постановки диагноза, лет	Мутация
Мальчик В.Ю.	МПС II тяж.	4,08	G374G
Мальчик П.В.	МПС II тяж.	1,61	Неизв.
Мальчик К.И.	МПС II тяж.	1,3	Gly336Arg
Мальчик Т.П.	МПС II легк.	6,03	Неизв.
Девочка С.А.	МПС I Гурлер	1,27	Q70X/Q70X
Девочка С.Л.	МПС I Гурлер	1,27	Q70X/Q70X
Мальчик Ч.И.	МПС I Гурлер	1,26	Q70X/Q70X
Мальчик И.А.	МПС I Гурлер	3,67	Неизв.
Мальчик П.Д.	МПС I Гурлер	0,86	Q70X/W47X
Девочка Т.М.	МПС I Гурлер-Шейе	1,22	Неизв. Q70X
Девочка Л.М.	МПС I Гурлер-Шейе	0,31	Q70X/delC683
Девочка У.А.	МПС I Гурлер	1,32	Q70X/Q70X
Мальчик К.Я.	МПС I Гурлер	1,6	Неизв.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проведен при помощи пакета программ Microsoft Excel с расчетом критериев Фридмана и

Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в табл. 3.

Результаты

Собственная активность фермента, как известно, является одним из критериев при постановке диагноза. Медиана нормализованной активности фермента в иссле-

Таблица 3. Сравнительная характеристика симптомов и лабораторных изменений у пациентов с мукополисахаридозом до начала и на фоне (через 6 и 12 мес.) ферментзаместительной терапии

Параметры	До начала ФЗТ (Me, IQR)	Через 6 мес. от начала ФЗТ (Me, IQR)	Через 12 мес. и более после ФЗТ (Me, IQR)	Фридман ANOVA и критерий Кендалла, p	Критерий Вилкоксона, p
ФЗТ старт, возраст	5,94 (1,3; 6,8)	–	–	–	–
Активность фермента	1,14 (0,07; 3,5)	–	–	–	–
Активность фермента в нормах	0,004 (0,0002; 0,01)	–	–	–	–
ГАГ, превышение верхней границы нормы	12,3 (8,6; 21,6)	6,3 (5,1; 7,9)	4,4 (2,7; 5,8)	<0,018	0,07* 0,04** 0,04***
Размеры печени из-под реберной дуги, см	3,75 (1,0; 8,0)	1,50 (0; 3,5)	0,50 (0; 2,0)	<0,0002	0,008* 0,005** 0,003***
Размеры правой доли печени по данным УЗИ, см	10,64 (7,6; 12,5)	10,75 (10,0; 11,8)	11,88 (9,4; 12,0)	0,49	0,44* 0,91** 0,47***
Размеры левой доли печени по данным УЗИ, см	6,2 (5,3; 7,6)	5,29 (4,0; 6,3)	5,0 (4,5; 5,4)	0,55	0,31* 0,17** 0,13***
Размеры селезенки из под реберной дуги, см	1,0 (0,0; 2,0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	<0,0037	0,027* 0,027**
Площадь селезенки, см ²	40,2 (28,7; 47,3)	30,7 (21,1; 35,6)	26,2 (25,0; 33,7)	0,039	0,036* 0,028** 0,08***
Толщина межжелудочковой перегородки по данным УЗИ, см	7,9 (6,6; 8,4)	8,2 (7,3; 10,65)	8,8 (8,0; 9,8)	0,42	0,75* 0,046** 0,46***
Толщина задней стенки левого желудочка по данным УЗИ, см	6,9 (6,5; 9,4)	9,4 (7,1; 10,6)	8,7 (8,0; 9,8)	0,57	0,46* 0,75** 0,92***
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,4; 5,3)	4,4 (4,1; 5,0)	4,7 (4,0; 6,1)	0,76	0,46* 0,75** 0,29***
Са общий, ммоль/л	2,39 (2,3; 2,5)	2,33 (2,3; 2,4)	2,28 (2,2; 2,3)	0,74	0,89* 0,4** 0,75***
Социальный коэффициент, баллы	51,4 (15,7; 73,5)	28,6 (14,3; 82,3)	12,5 (9,6; 70,0)	<0,001	0,85* 0,018** 0,12***
JADI поражение суставов, баллы	18,0 (3,0; 33,0)	20,0 (4,0; 33,0)	20,0 (16,0; 33,0)	0,76	1,0* 0,86** 0,42***
JADI экстраартикулярное поражение, баллы	3,5 (2,5; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,47	0,59* 1,0**

Примечание. * – сравнение в 0 и 6 мес., ** – сравнение в 0 и 12 мес., *** – сравнение в 6 и 12 мес. наблюдения. ФЗТ – ферментзаместительная терапия, ГАГ – гликозаминогликаны.

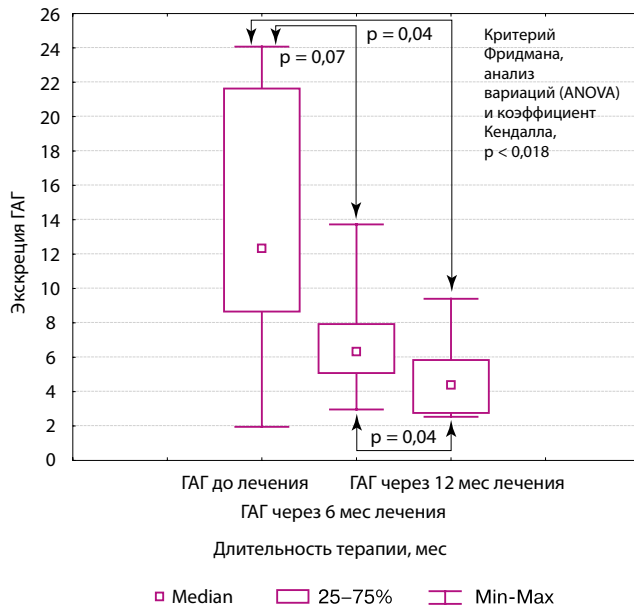


Рисунок 1. Изменение экскреции гликозаминогликанов на фоне терапии (через 6 и 12 мес. от начала лечения)

дугеюй группей детей составила 0,4% (0,02; 1,0) от верхней границы нормы. Медиана начала ФЗТ составила 6,0 (1,3; 6,8) лет. Эффективность терапии оценивали в двух точках: через 6 и 12 мес. от ее начала. Полученные результаты сравнивали с исходными показателями до начала терапии. Достоверные различия получены по уровню ГАГ мочи, результатам объективной оценки размеров печени и селезенки через 6 и 12 мес. лечения по сравнению с исходными данными (рис. 1). Применение ультразвукового исследования позволило обнаружить достоверную положительную динамику только по площади селезенки (рис. 2). Нами получено достоверное снижение показателя социального коэффициента на первом этапе терапии (первые 6 мес.), далее различия носят незначительный характер (рис. 3). Существенной динамики

суставного статуса (тугоподвижность суставов и контрактуры) на фоне терапии обнаружено не было, что связано, по-видимому, со стабилизацией процесса изменения суставов в структуре МПС. Не получено достоверных доказательств как положительной, так и отрицательной динамики по поражению миокарда (гипертрофической кардиомиопатии), ультразвуковых характеристик размеров долей печени.

Обсуждение

В настоящее время в мире ФЗТ доступна для лечения МПС типа I – с 2003, для лечения МПС типа VI – с 2005, типа II – с 2007 г. В России ФЗТ в настоящее время доступна для МПС типа I (2007), II (2008), VI (2009). Для МПС типа IV в 2014 г. разработан и зарегистрирован препарат, представляющий собой рекомбинантную форму N-ацетилгалактозамин-

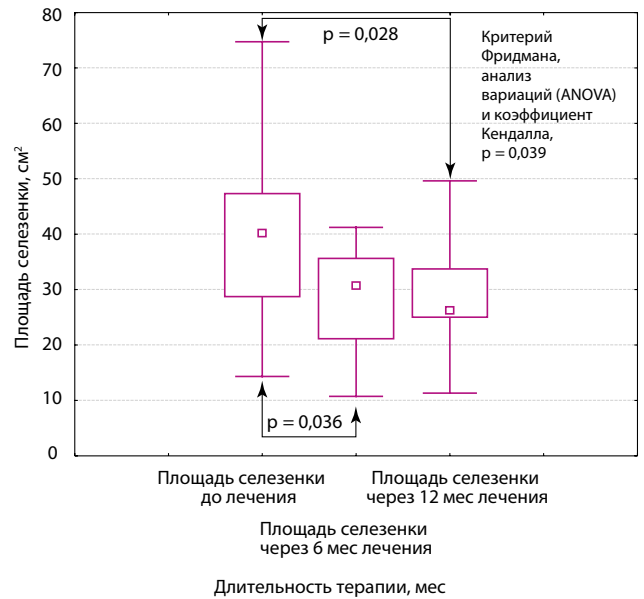


Рисунок 2. Изменение площади селезенки на фоне терапии (через 6 и 12 мес. от начала лечения) по данным ультразвукового исследования

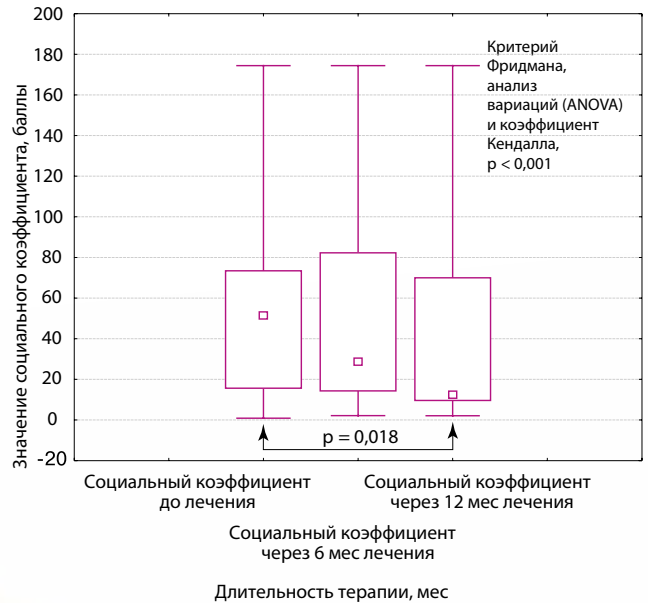


Рисунок 3. Изменение социального коэффициента в баллах на фоне терапии (через 6 и 12 мес. от начала лечения)

6-сульфатазы, доступный в настоящее время только за границей [28].

ФЗТ наиболее эффективна при легких и среднетяжелых формах МПС типов I и II, а также при МПС типа VI. Возраст постановки диагноза и начала ФЗТ имеет принципиальное значение, т.к. чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность и меньше риск развития необратимых изменений [19, 29]. В качестве критериев оценки эффективности ФЗТ были выбраны следующие параметры: объем движений в плечевых суставах, функция внешнего дыхания, уровень экскреции ГАГ с мочой [30]. Имеются данные о выработке антител к препаратам, используемым для ФЗТ при МПС. Антитела отно-

сятся к иммуноглобулинам класса G и, по данным одних исследователей, не являются причиной анафилактических или других серьезных инфузионных реакций [31]. В других исследованиях показано, что пациенты, имеющие антитела против экзогенно вводимого фермента, подвержены более высокому риску развития побочных инфузионных реакций [32]. Данные иммуноглобулины не носят нейтрализующего характера в отличие от антител, вырабатываемых к препарату для лечения болезни Помпе [19]. На примере антителообразования к ферментному препарату для лечения МПС типа VI было показано, что среднее время сероконверсии составляет 26 недель от момента начала терапии. Титр антител исследовали полуколичественным методом ELISA, в среднем он составил 1:1250–1:6250. Установлено, что титр нарастает в течение первого года терапии с последующим выходом на плато. Не было выявлено клинических признаков выраженного эффекта антителообразования на результаты ФЗТ [30]. В другом исследовании оценивали эффект антителообразования при лечении МПС типа II идуронат сульфатазой. Суммированы результаты ФЗТ на протяжении 2 лет у 63 пациентов. Выработка антител зафиксирована у 37% детей, при этом отмечено, что синтез антител к препарату не приводил ни к снижению показателей объема форсированного выдоха и теста шестиминутной ходьбы, ни к изменению размеров печени и селезенки.

Наши данные наблюдений за группой пациентов с МПС соответствуют опыту европейских коллег и данным зарубежной литературы. Терапия показала себя как эффективная и безопасная. Серьезных побочных реакций зарегистрировано не было. К сожалению, в настоящий момент в Российской Федерации отсутствует возможность определять антитела к ферментным препаратам, поэтому процессы антителообразования у наших пациентов пока не отслеживаются.

В современных условиях изменяются подходы к качеству меди-



Рисунок 4. Устройство венозной порт-системы.

Примечание. 1 – силиконовая мембрана, 2 – внешний корпус, 3 – титановая камера, 4 – соединительная муфта, 5 – катетер, 6 – канюля порта.



Рисунок 5. Варианты имплантации венозной порт-системы на грудной клетке.

цинского обслуживания, особенно в педиатрической практике. Медицинская помощь детям в первую очередь должна отвечать критериям безопасности в сочетании с наибольшим уровнем комфорта. В странах Европы и Америки для проведения частых и длительных инфузий введены в эксплуатацию имплантируемые порт-системы. В Российской Федерации такие системы внедрены в практику с 1993 г. Основная идея установки порт-систем состоит в том, чтобы превратить любую (венозную, артериальную, перитонеальную, плевральную, спинальную) инфузию в простую подкожную инъекцию, которая наименее болезненна и наиболее проста в выполнении. Для уменьшения выраженности неприятных ощущений у детей при посещении стационара для проведения инфузии, а также для облегчения работы медицинского персонала нескольким детям с МПС в Санкт-Петербурге также были установ-



Рисунок 6. Celsite Babyport.

лены имплантируемые венозные порт-системы. Порт – это небольшая емкость, имеющая в основании титановую камеру, а в верхней части – силиконовую мембрану, через которую специальной иглой выполняются пункции для забора крови, введения препаратов и промывания устройства (рис. 4). В боковую часть порта подсоединяется катетер; другой его конец размещается в верхней полой вене над местом входа в правое предсердие (рис. 5). Порт является рентгеноконтрастным устройством, что обеспечивает простоту контроля расположения системы и не исключает возможности проведения магнитно-резонансных методов исследования. Данные системы пришли в практику из детской онкологии, где широко применяются для длительных и частых инфузий различных препаратов. В перерывах между инфузиями они не подвержены каким-либо внешним воздействиям, обеспечивают максимальный комфорт и качество



Рисунок 7. Девочке с мукополисахаридозом проводят ферментзаместительную терапию через имплантированный венозный порт.

жизни. В Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете порт-системы установлены 5 детям с МПС. У детей младшего возраста с массой тела до 15 кг установлена модель Celsite Babuport 4,5 french (рис. 6), у детей старшего возраста и массой 20–35 кг – Celsite port 6,5 french. Устройства просты в эксплуатации, не ограничивают ежедневную активность ребенка. За 2 года использования порт-систем не отмечено случаев тромбоза или инфицирования. Для минимизации

болевого ощущения, связанных с пункцией порта, применяют аппликацию местного анестетика в месте прокола кожи. Также большим преимуществом является относительная свобода движений ребенка во время инфузии, т.к. игла надежно фиксируется к коже над портом (рис. 7).

Заключение

ФЗТ является эффективным методом лечения соматических изменений органов и тканей в структуре МПС. В ходе работы опре-

делены клинико-биохимические признаки, являющиеся маркерами доказательства эффективности влияния ФЗТ на соматическое состояние детей – это снижение экскреции ГАГ мочи, уменьшение размеров печени и селезенки. На фоне лечения отмечалась стабилизация процесса: не зарегистрировано признаков нарастания степени поражения сердца (гипертрофической кардиомиопатии), отсутствует достоверная положительная и/или отрицательная динамика. Такие же данные получены по поражению опорно-двигательного аппарата (суставов). На динамику показателей психомоторного развития ФЗТ влияния не оказывает. Заболевание продолжает прогрессировать, что выражается в снижении социального коэффициента в первые 6 мес. лечения. Полученные данные можно объяснить невозможностью проникновения ферментных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Однако, по субъективному мнению родителей, согласно результатам анкетирования, отмечено улучшение самочувствия, поведения, дыхания, прекращение ночных апноэ у детей. ■

Список литературы

1. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J., Whitley C.B., Shapiro E.G., Charnas L., Orchard P.J. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 531–535.
2. D'Acò K., Underhill L., Rangachari L., Arn P., Cox G.F., Giugliani R., Okuyama T., Wijburg F., Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171: 911–919.
3. Platt F.M., Neises G.R., Reinkensmeier G., Townsend M.J., Perry V.H., Proia R.L., Winchester B., Dwek R.A., Butters T.D. Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science.* 1997; 276: 428–431.
4. Jeyakumar M., Butters T.D., Cortina-Borja M., Hunnam V., Proia R.L., Perry V.H., Dwek R.A., Platt F.M. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 6388–6393.
5. Andersson U., Smith D., Jeyakumar M., Butters T.D., Borja M.C., Dwek R.A., Platt F.M. Improved outcome of N-butyldeoxygalactose-4-epimerase-mediated substrate reduction therapy in a mouse model of Sandhoff disease. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 506–515.
6. Cox T., Lachmann R., Hollak C., Aerts J., Van Weely S., Hrebicek M., Platt F., Butters T., Dwek R., Moyses C., Gow I., Elstein D., Zimran A. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000; 355: 1481–1485.
7. Piotrowska E., Jakobkiewicz-Banecka J., Baranska S., Tylki-Szymanska A., Czartoryska B., Wegrzyn A., Wegrzyn G. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14(7): 846–852.
8. Kingma S.P., Wagemans T., Lilst L., Wijburq F.A., van Vlies N. Genistein increases glycosaminoglycan levels in mucopolysaccharidosis type I cell models. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; in press.
9. Kim K.H., Dodsworth C., Paras A., Burton B.K. High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109(4): 382–385.
10. Di Ferrante N., Nichols B.L., Knudson A.G., McCredie K.B., Singh J., Donnelly P.V. Mucopolysaccharide-storage diseases: corrective activity of normal human serum and lymphocyte extracts. *Birth Defects. Orig. Article Ser.* 1973; 9: 31–40.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», Том 13, №3, 2014 г., стр. 35–43.

Применение Эспумизана в детской гастроэнтерологии



Ярошевская Т.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

В статье рассматривается проблема функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, в частности кишечных колик и синдрома раздраженного кишечника. Показаны преимущества применения симетикона (Эспумизана) при этих расстройствах.

Симетикон уже около 40 лет применяется у детей и взрослых для купирования симптомов, связанных с повышенным газообразованием. Данное вещество представляет собой смесь полимера диметилсилоксана с диоксидом кремния (SiO_2). Препарат химически инертен, не всасывается в кишечнике, не токсичен, не вызывает побочных эффектов. Привыкания к нему не развивается. Препараты симетикона благодаря увеличению поверхностного натяжения жидкости разрушают мелкие газообразные пузырьки в пене с последующим их выведением из организма. Поэтому, как правило, болевой синдром купируется в течение нескольких минут. Кроме того, улучшается нарушенное избытком газовых пузырьков пристеночное пищеварение и всасывание пищи. Симетикон, помимо ветрогонного эффекта, оказывает также протекторное действие на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, в эксперименте показано его ингибирующее действие на *Helicobacter pylori* [1]. Симетикон является действующим веществом препарата Эспумизан компании «Берлин-Хеми».

Одно из ведущих мест в струк-

туре патологии органов пищеварения у детей разных возрастных групп занимают функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Так, по данным литературы [2–4], абдоминальные боли носят функциональный характер у 90–95% детей и лишь у 5–10% связаны с органической причиной.

У детей первого года жизни функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта называют кишечными коликами. Функциональные кишечные колики в первые три месяца жизни отмечаются более чем у 70% детей. Этому способствуют анатомо-физиологические особенности ЖКТ у детей раннего возраста: морфофункциональная незрелость периферической иннервации кишечника, дисфункция центральной регуляции, поздний старт ферментативных систем органов ЖКТ, повышенное газообразование, нарушения становления микробиоценоза кишечника [5]. Среди причин частого развития кишечных колик у младенцев можно отметить также аллергические и псевдоаллергические реакции, переход с естественного вскармливания на искусственное, включение в рацион

пищевых добавок, характер питания матери. Возникновение болевого синдрома преимущественно связывается с нарушением двигательной функции кишечника и повышенным газообразованием. Для диагностики кишечной колики у младенцев используют так называемое «правило трех»: плач в течение трех и более часов в сутки, не менее трех дней в неделю, на протяжении трех недель подряд. Приступ, как правило, начинается неожиданно, на фоне полного благополучия, чаще во время или вскоре после кормления, сопровождается длительным плачем. Ребенок громко кричит, сучит ножками. Живот вздут и напряжен, возможны срыгивания. Как правило, заметное облегчение наступает сразу после дефекации или отхождения газов. Вне приступа кишечной колики жалоб нет, дети имеют хороший аппетит, хорошо прибавляют в весе [6].

В ряде случаев кишечная колика является признаком заболевания ребенка, по отношению к которому она является вторичной. Основной же патологией чаще всего являются пищевая непереносимость на почве лактазной недостаточности, аллергии к бел-

кам коровьего молока или другим компонентам питания и, наконец, энтероколиты, вызванные патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [5, 6].

Обычно кишечная колика начинается на 2-м месяце жизни ребенка, причем чаще она проявляется в вечернее время суток. Сначала колику отмечают 1 или 2 раза в неделю продолжительностью 15–20 мин., но не более 30 мин. В последующем она начинает повторяться все чаще, становится все более регулярной. Увеличивается и ее продолжительность, с короткими перерывами кишечная колика может длиться в течение 3–5 ч. Если кишечная колика продолжается несколько недель, то начинают присоединяться другие кишечные расстройства (умеренной выраженности диарея, срыгивания, иногда рвота), изменяется характер стула, появляется задержка прибавки массы тела.

Вторичная кишечная колика, возникающая на фоне дисахаридазной недостаточности или энтероколитов, характеризуется теми же клиническими проявлениями, однако изменяется характер стула, отмечается снижение массы тела после появления диареи. Кроме того, кишечная колика, осложнившая энтероколит, может развиваться в любом возрасте и не является чисто младенческой. Диагноз кишечной колики устанавливается только после того, как были исключены симптомы тревоги, органические причины возникновения абдоминальной боли. Клиническое обследование включает достаточно широко доступные методы исследования:

- ❖ копрологическое исследование кала (2–3-кратное);
- ❖ определение содержания углеводов в кале;
- ❖ посев кала на кишечную и тифопаратифозную группу возбудителей кишечных инфекций;
- ❖ посев кала на дисбактериоз.

Эти дополнительные данные позволяют с большой долей вероятности исключить типичные острые кишечные инфекции и заподозрить синдром мальабсорбции и мальдигестии вследствие лактазной недостаточности, пищевой аллергии, глютеновой непереносимости, муковисцидоза.

Повышение содержания углеводов в кале в 2–3 раза и более по сравнению с нормой и указание в анамнезе на плохую переносимость молока и молочных продуктов у других членов семьи могут свидетельствовать в пользу диагноза лактазной недостаточности. Более достоверная диагностика лактазной недостаточности возможна только в условиях специализированных отделений, так как требует проведения нагрузочных проб лактозой с определением уровня глюкозы и галактозы.

Кишечная колика, связанная с непереносимостью белков коровьего молока, появляется после введения молочных смесей. Кроме того, она может сопровождаться появлением симптомов атопического дерматита. При микроскопии фекалий нередко обнаруживается примесь небольшого количества слизи, единичных форменных элементов крови (нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы), увеличение количества жирных кислот. Подтверждением диагноза является обнаружение высокого уровня общего IgE и специфических IgE к белкам коровьего молока в крови ребенка.

Глютеновая энтеропатия (целиакия), муковисцидоз проявляются тем, что кишечная колика связана с введением прикорма. Характерно также появление обильного и зловонного стула и патологический характер копрограммы.

Энтероколиты часто являются одной из причин кишечной колики, вызванной воспалительным поражением слизистых оболочек кишечника условно-патогенной микрофлорой. Такое поражение кишечника развивается у детей

первых недель жизни вследствие выраженного кишечного дисбиоза. Чаще этому предшествует проводимая в первые дни жизни по различным причинам антибактериальная терапия, частичное или полное парентеральное питание, искусственное вскармливание с первых дней жизни. Способствует развитию кишечной колики у младенцев антенатальная отягощенность, например, перенесенная перинатальная гипоксия, недоношенность [6].

Лечение кишечной колики у грудных детей должно носить комплексный характер. Зачастую колики являются реакцией ребенка на неблагоприятную психоэмоциональную обстановку в семье. Необходимо объяснить матери, как правильно прикладывать ребенка к груди. При этом должны соблюдаться следующие правила: живот младенца прижат к животу матери, его шея и туловище находятся на одной линии, должен осуществляться правильный захват соска. Первые капли молока необходимо сцедить. Время кормления должно составлять около 30 минут, поскольку прикладывание к груди менее чем на 15–20 минут приводит к тому, что ребенок получает больше «переднего молока», чрезмерно насыщенного углеводами, которые могут способствовать увеличению газообразования. При искусственном вскармливании рекомендуются смеси, содержащие в качестве жирового компонента короткоцепочечные триглицериды; целесообразно использование специальных лечебных смесей с загустителями, способствующих облегчению опорожнения кишечника. В некоторых ситуациях имеет смысл использовать смеси с включением олигосахаров или низколактозные смеси, при выраженных коликах возможно применение смеси с частично гидролизованным белком. Кормление проводится по требованию, интервалы

между кормлениями несколько сокращаются. После кормления необходимо подержать ребенка в наклонном положении (под углом 45°, животом вниз) в течение 10–15 мин. для отхождения воздуха, который заглатывается во время кормления. Если ребенок находится на грудном вскармливании, необходимо провести коррекцию питания матери. Из рациона кормящей женщины должны быть исключены продукты, приводящие к повышенному газообразованию в кишечнике. В их число входят бобовые, кукуруза, редис, капуста, черный хлеб, квас, виноград, груши, лук, помидоры, грибы. Жирные продукты и богатые экстрактивными веществами бульоны, приправы ограничивают.

Для снятия остроты боли в момент колики предпринимают последовательно следующие действия:

1. Тепло на область живота.
2. Поглаживание живота по часовой стрелке и массаж живота.
3. Изменение положения тела, выкладывание на живот.
4. Применение механических средств (газоотводная трубка или клизма).
5. В качестве и патогенетического, и симптоматического средства используются препараты симетикона, в частности Эспумизан [5, 6].

Препараты на основе растительного сырья могут быть небезопасны в плане развития аллергических реакций, а также системного эффекта входящих в их состав компонентов. Также при применении таких препаратов следует помнить, что в их состав может входить этанол, что делает невозможным длительное применение у грудных детей. Доза эмульсии Эспумизана у детей первого года жизни: 25 капель перед каждым кормлением.

Эмульсию Эспумизана можно добавлять в детское питание или питье.

Эффект от препарата отмечается обычно сразу. Отсутствие эффекта от лечения эмульсией симетикона в течение 5–7 дней свидетельствует о наличии заболевания, при котором кишечная колика является вторичной. Это является дополнительным поводом для обследования и целенаправленного лечения основной болезни. Основной акцент в лечении вторичной кишечной колики делают на коррекцию питания и терапию тех отклонений, которые лежат в основе формирования и поддержания кишечной колики. Таким образом, кишечная колика представляется многосторонней проблемой у грудных детей, требующей индивидуального подхода в каждом отдельном случае, внимательного дифференциального диагноза и дифференцированного лечения.

У старших детей функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта представлены функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Для этих синдромов характерна висцеральная гиперчувствительность [3, 4]. Задержка отхождения газов и расширение просвета кишки являются важными составляющими в патогенезе. Симетикон благодаря своим свойствам при функциональных заболеваниях органов пищеварения может воздействовать не только симптоматически, но и патогенетически [1].

В литературе опубликованы результаты ряда рандомизированных клинических исследований по применению симетикона (Эспумизан) у взрослых. Так, имеются 4 исследования с общим количеством участников 576 (310 из них получали плацебо), которые показали существенное снижение тяжести симптомов газообразования, переполнения

желудка, вздутия живота, постпрандиальных болей у больных с функциональной диспепсией. В Украине эффективность эмпирической терапии Эспумизаном оценивалась С.М. Ткачом [1]. У 25 больных со смешанным вариантом ФД клиническая эффективность Эспумизана по сравнению с домперидоном оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) без каких-либо побочных эффектов.

При синдроме раздраженного кишечника у детей применение препаратов симетикона также патогенетически оправдано, что находит отражение в действующих протоколах оказания медицинской помощи детям с патологией органов пищеварения (Приказ МЗ Украины №438 от 26.05.2010). На практике же не всегда оцениваются показания к их назначению. В качестве иллюстрации приводим собственное наблюдение.

Ребенок С., 9 лет. Жалобы на рецидивирующие боли в животе, затруднения при дефекации, периодически – запоры, «овечьий» кал. За последний месяц дважды экстренно направлялся в хирургический стационар с подозрением на острый аппендицит. В процессе динамического наблюдения диагноз оба раза был снят, после клизмы состояние улучшалось. Отдаленный анамнез отягощен перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. В анамнезе стрессовая ситуация в семье.

При осмотре: правильного телосложения, удовлетворительного питания. Эмоционально лабилен. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски. Язык у корня обложен белым налетом. Миндалины несколько выступают из-за небных дужек, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум функционального характера максимально выслушивается в 5-й точке аускультации.

ции. Живот несколько вздут, при пальпации умеренно болезнен в правой и левой подвздошной областях. Печень у реберного края. Пузырные симптомы отрицательны. Панкреатические точки безболезненны. Селезенка не пальпируется. Стула в день осмотра не было, мочеиспускание не нарушено.

Общие анализы крови и мочи, биохимические показатели печеночного комплекса без отклонений от нормы. В исследованиях кала и соскобов яйца глистов не обнаружены. Копрологическое исследование: – лейкоц. – ед., эритроц. – ед., крахм. зерна +, нейтр. жир +, жирные кислоты +, мышечные волокна +, перевариваемая растительная клетчатка ++, яйца глистов, простейшие не обнаружены. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь – размеры и структура в пределах возрастной нормы. Желчный пузырь обычных размеров – 6,2×2,0 см, с перегибом в

области шейки. Стенка не уплотнена, просвет свободен. Обращает на себя внимание выраженный метеоризм кишечника. Ирригограмма: патологии не выявлено.

На основании комплекса анамнестических и клинико-лабораторных данных был установлен клинический диагноз: «синдром раздраженного кишечника с констипацией». Получал диетотерапию, ЛФК, массаж живота, риабал, дюфалак, линекс, домперидон в возрастных дозировках. Удалось добиться нормализации стула, однако болевой абдоминальный синдром сохранялся, носил приступообразный характер. В терапию при появлении болей в животе в режиме «по требованию» был включен Эспумизан до 6–8 капсул в день. Быстрое купирование болей на фоне приема препарата благоприятно влияло на общий эмоциональный тонус ребенка. Постепенно выраженность болевого синдрома уменьшилась. На протяжении последующих 3 месяцев наблюдения на фоне со-

блюдения диетических рекомендаций и модификации образа жизни сохраняется ремиссия заболевания.

Таким образом, включение в комплекс терапии препарата Эспумизан в данном случае было обосновано и целесообразно, положительно влияло на эффективность проводимого лечения.

Заключение

На основании проведенного анализа можно сделать вывод о целесообразности и эффективности применения препарата Эспумизан в комплексном лечении детей раннего возраста с кишечными коликами, у старших детей при функциональной диспепсии, синдроме раздраженного кишечника.

Важными преимуществами препарата являются быстрое купирование симптомов избыточного газообразования, практически полное отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций, а также хорошая переносимость. ■

Список литературы

1. Ткач С.М. Применение симетикона в гастроэнтерологической практике, основанное на данных доказательной медицины // Здоровье Украины. 2011. №4(257). С. 54–56.
2. Синдром избыточного газообразования у детей / Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Русакова Е.А., Петренко Л.Л., Ивашина В.И. // Здоровье ребенка. 2012. №6(41). С. 149–153.
3. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. Харьков, 2005. 256 с.
4. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. Москва, 2005. 36 с.
5. Хавкин А.И. Кишечные колики у детей раннего возраста: подходы к терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2009. №15. С. 996–999.
6. Самсыгина Г.А. Кишечная колика у детей грудного возраста. Пособие для практических врачей. М.: ООО «ИнтелТек», 2007.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 4(47), 2013.

НОВАЯ ФОРМА
ВЫПУСКА



капли для детей

Эспумизан® L

действующее вещество симетикон

Спокоен малыш - спокойна и мама!



ПРИЯТНЫЙ
БАНАНОВЫЙ ВКУС



Капли
с мерным
колпачком

НОВАЯ ФОРМА
ВЫПУСКА

Повышенное газообразование при младенческой колике и вздутии живота

Показания к применению

Симптоматическое лечение расстройств, вызванное повышенным газообразованием:

- Младенческая колика
- Вздутие живота, метеоризм, диспепсия
- В качестве вспомогательного средства для диагностических исследований в области живота

Способ применения и дозы

Возраст	Дозировка в каплях	Дозировка в мл	Частота приема
Дети 0-1 года	25 капель (40 мг)	1 мл	добавляют в бутылочку с детским питанием либо дают до или после каждого кормления грудью
Дети в возрасте 1-6 лет	25 капель (40 мг)	1 мл	3-5 раз в сутки
Дети в возрасте 6-14 лет	25-50 капель (40-80 мг)	1-2 мл	3-5 раз в сутки
Подростки старше 14 лет и взрослые	50 капель (80 мг)	2 мл	3-5 раз в сутки

Перед употреблением взболтать; для дозирования каплеуловитель флакон держат вверх дном.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу симетикону или к любым другим компонентам препарата

Побочные действия:

Не выявлены

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан, Г.Алматы, ул. Луганского №54, коттедж №2
тел.: +7 727 244 61 83,84,85
факс: +7 727 244 61 80

Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.

 BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Современный взгляд на применение витамина D в педиатрии



Сарсенбаева С.С.

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Витамин-Д-дефицитные состояния являются по-прежнему актуальной проблемой педиатрии. Результаты изучения свойств витамина D изменили традиционное представление о применении препаратов витамина D только при рахите у детей до года. Роль витамина D и препаратов кальция при коррекции остеопении у подростков и остеопороза у пожилых людей, обоснована с позиции современных данных о гормональных и иммуномодулирующих свойствах витамина D. Расширены возрастные показания в педиатрии, особенно в периоды интенсивного роста костно-мышечной системы, формирования скелета. Определена роль профилактических доз витамина D у детей до года, как фактора снижения уровня заболеваемости рахитом и отсутствие осложненных форм данного заболевания в Казахстане последние 30 лет. Установлено, что наиболее физиологичной и оптимальной является водная форма витамина D.

Детский возраст характеризуется периодами интенсивного роста и развития. Возрастная классификация Н.П. Гундобина (1906 г.) совпадает с критическими периодами развития и перестройки важных систем организма ребенка (иммунной, эндокринной, костно-мышечной), ростом внутренних органов [1]. Всего различают 7 периодов детства: новорожденности (0–28 дней); грудной, или младенческий (1–24 мес.); дошкольный (2–3 года); дошкольный (4–6 лет); младший школьный возраст (7–11 лет); препубертатный (12–15 лет); подростковый (13–18 лет у девочек, 16–20 лет у мальчиков). Каждый из перечисленных интервалов характеризуется интенсивным развитием ребенка, а, следовательно, риском появления патологических изменений при наличии неблагоприятных факторов (хронические болезни и инфекции, вызывающие нарушение метаболизма кальция и витамина D, нерациональное питание, экология, психоэмоциональ-

ные нагрузки и т.д.). В этом ряду одной из уязвимых систем детского организма является костно-мышечная, отвечающая за вытяжение скелета, рост ребенка, мышечную массу и силу мышц, силу и ловкость движений [2]. Современному педиатру также следует учитывать особенности развития современных детей, отличающихся избыточной массой тела, склонностью к атопическим состояниям, употребляющих нехарактерную для возраста пищу (фаст-фуд, газированные сладкие напитки, продукты с искусственными красителями, консервантами, стабилизаторами), испытывающих, начиная с раннего возраста, психоэмоциональные и физические нагрузки (репетиторство, секции, кружки и т.д.), живущих в условиях гиподинамии и компьютеризации (редкое пребывание на свежем воздухе).

В связи с этим, перед педиатрами и врачами общей практики стоит несколько вопросов, требующих исчерпывающих ответов:

1. Эргокальциферол и холекальциферол – витамин или гормон?
2. Особенности роста и развития скелета у детей раннего возраста и роль витамина D?
3. Рахит и дефицит витамина D.
4. Почему витамин D целесообразно применять круглогодично?
5. Какую форму витамина D целесообразно применять в педиатрической практике?

Эргокальциферол и холекальциферол – витамин или гормон?

Витамины группы D являются незаменимой частью пищевого рациона человека. Активность препаратов витамина D выражается в международных единицах (МЕ): 1 МЕ содержит 0,000025 мг (0,025 мкг) химически чистого витамина D, т.е. 1 мкг = 40 МЕ. Суточная потребность в возрасте от 1 до 70 лет (включая беременных и кормящих матерей) составляет 15 мкг холекальциферола или 600 МЕ (международных единиц), которые

рядом авторов предлагаются увеличить до 800–1000 МЕ. Адекватное потребление при диетическом питании для витамина D – 5 мкг/сут., безопасное – 15 мкг/сут. [3].

Институт медицины США в 2010 году ввел новую классификацию адекватности статуса витамина D в зависимости от уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови [4] (табл. 1).

В группе витамина D наиболее активными соединениями являются эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3). Витамин D2 образуется из облученных дрожжей и хлеба, витамин D3 постоянно образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей, являясь основным источником витамина D [5]. Тем не менее, по действию в организме человека витамины D2 и D3 сходны как качественно, так и количественно. Следует помнить, что образующийся в коже витамин D3 (холекальциферол) депонируется в мышцах, печени, жировой ткани и является основным источником витамина D (80%). Для нормального метаболизма витамина D в печени необходим витамин E. Как витамин он поддерживает уровень неорганического P и Ca в плазме крови выше порогового значения и повышает всасывание Ca в тонкой кишке, т.е. способствует правильному росту костей, предохраняет детей от развития рахита, ускоряет процессы заживления костной ткани при ее повреждениях.

В последние годы появилось множество исследований, которые открыли абсолютно неожиданные механизмы действия этого витамина и уровни влияния активных форм витамина D не только на процессы остеогенеза, но и на об-

мен веществ на протяжении всей жизни человека. Конечный почечный метаболит витамина D (кальцитриол) рассматривается как гормон-стероид, работающий как на уровне органов-мишеней (желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кости) и демонстрирующий кальциемический эффект. Новые данные о свойствах витамина D позволили включить его в схемы лечения следующих заболеваний и патологических состояний: недифференцированных лейкозов и карцином; для восстановления функции макрофагов и лимфоцитов при иммунодефиците (450 МЕ витамина D3 в день в течение 2–3 месяцев); при риске развития онкологических заболеваний, как важный антиканцерогенный фактор (рак груди, яичников, предстательной железы, головного мозга, лейкемия); как дополнительный фактор в преодолении глюкозотолерантности, в борьбе с ожирением. Витамин D предупреждает слабость мышц, повышает иммунитет (уровень витамина D в крови служит одним из критериев оценки ожидаемой продолжительной жизни больных СПИДом), необходим для функционирования щитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Витамин D3 участвует в регуляции артериального давления (в частности, при гипертонии у беременных) и сердцебиения. При наружном применении витамина D3 уменьшается характерная для псориаза чешуйчатость кожи [6]. Таким образом, медицина XXI века рассматривает витамин D не только как препарат, восполняющий дефицит витамина D и регулирующий уровень Ca в организме, но и как иммуномодулятор и антиканцероген.

Особенности роста и развития скелета у детей раннего возраста и роль витамина D

Правильно сформированный, хорошо функционирующий опорно-двигательный аппарат – одно из основных условий полноценного роста и развития ребенка. Закладка и образование костной ткани происходит на 5-й неделе внутриутробного развития. К моменту рождения структурная дифференцировка костной системы не закончена [7]. Рост костей у детей происходит благодаря хорошему кровоснабжению. Твердость кости зависит от степени замещения хрящевой ткани остеоидной и степени ее минерализации. Особенностью детского скелета является относительно большая толщина и функциональная активность надкостницы, за счет которой идут процессы новообразования костной ткани при поперечном росте костей. Костная ткань содержит больше воды и значительно меньше минеральных веществ, поэтому кости у детей раннего возраста эластичные и менее ломкие, чем у взрослых. Тем не менее, костная ткань является очень чувствительной к неблагоприятным воздействиям внешней среды, особенно к нарушениям питания, двигательного режима ребенка, состояния мышечного тонуса и др.

Ранний детский возраст (от 1 до 3 лет) объединяет периоды младенчества и дошкольного, характеризующаясь важными переломными моментами жизни ребенка – окончательное прорезывание молочных зубов (20 зубов к 2-м годам), ходьба, смена вида кормления, формирование речи, психоэмоциональная и физическая активность, социализация (посещение дошкольного уч-

Таблица 1. Классификация адекватности статуса витамина D в зависимости от уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови

Категория статуса витамина D	Уровень 25(НО)D (нг/мл)	Уровень 25(НО)D (нмоль/л)
Риск дефицита	<12	<30
Риск неадекватного потребления	12–19	30–49
Достаточное потребление	20–50	50–125
Уровень, выше которого есть основание для обеспокоенности	>50	>125

реждения). К двум годам у ребенка уже примерно половина его будущего роста (например, если ребенок вырос в 2 года до 85 см, то будучи взрослым, существует большая вероятность того, что у него будет рост 170 см). В первый год жизни ребенка отмечается пропорциональный рост длины и массы тела (+ в 1,5 раза от начальной длины тела и + в 3 раза от массы тела при рождении). После года периоды вытяжения тела сменяются так называемым округлением тела ребёнка, а именно, период первого округления (от 1 года до 4 лет) сопровождается ежегодным значительным увеличением веса при относительно небольшом росте тела в длину. Период первого вытяжения (от 5 до 7 лет) характеризуется заметным ростом тела в длину при менее выраженном увеличении его веса. Период второго округления приходится на 8–10 лет, а период второго вытяжения на 11–16 лет. Третий период округления или период созревания длится от 16 до 20 лет [8]. Эти процессы обеспечиваются непрерывной перестройкой структуры (перемоделирование) костной ткани: у плода и новорожденного она имеет волокнистое пучковое строение, к 3–4 годам – пластинчатое. На первом году жизни перемоделируется до 50–70% костной ткани, которое продолжается всю жизнь и наиболее интенсивно в критические периоды формирования костной системы (у взрослых за год около 5%). Процессы образования и рассасывания костей совершаются более энергично, регенерация костей после переломов происходит быстрее. В детском и подростковом возрасте накапливается 86% генетически детерминированной костной массы (пиковой), гарантирующей прочность и устойчивость скелета к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов в последующие годы жизни. Полное окостенение скелета наступает лишь к 24–25 годам. В этом процессе наряду с витамином D, активное участие принимает минерал – кальций (Ca). От рождения и до наступления половой зрелости кальций интенсивно усваивается организмом и аккумулируется костью (в этом

чрезвычайно важен витамин D). Свыше 90% Ca организма человека содержится в костях. Так, всасывание Ca у младенцев составляет 58%, у детей – 50–70% у подростков – 34%, у взрослых – 25–35%. Кальций снижает скорость ремоделирования кости, способствует пролиферации остеобластов, активирует внутриклеточную ДНК, участвует в образовании и секреции инсулиноподобного фактора роста-1, запускает каскад процессов костного моделирования, вовлекает в него кальцитриол, ростовые факторы, оптимизирует фосфорный метаболизм, способствует росту и адекватному обновлению костной ткани. Адаптационные свойства организма длительное время контролируют дефицит кальция путем увеличения кишечного всасывания и уменьшения почечной экскреции минерала [9]. Однако у детей компенсаторные возможности при длительном дефиците кальция ограничены.

Очень высокие темпы роста и перемоделирования костной ткани в первые три года жизни требуют постоянного поступления соответствующего количества полноценного белка, витаминов, кальция, фосфора и других микроэлементов, а также интенсивного кровоснабжения, слаженной работы ферментных систем организма. Если до года здоровый ребенок, находящийся на грудном или вскармливании адаптированными молочными смесями, не нуждался в пищевых добавках, то после 1–1,5 лет на фоне вытяжения и набора массы тела необходимы корректирующие мероприятия. Именно этот возраст отличается накоплением факторов риска для здоровья (фоновые состояния – анемия, рахит, дефициты микро- и макроэлементов, травмы, отравления и т.д.). Надо помнить, что в грудном молоке содержится ограниченное количество витамина D, а кальций грудного молока играет особую роль в формировании здоровых костей, так как хорошо всасывается, стимулирует весь комплекс механизмов, способствующих росту и увеличению костной массы. В дополнительном назначении кальция нуждаются быстро

растущие дети, особенно в период второго и третьего линейного вытяжения. К сожалению, своевременно не диагностированный дефицит витамина D и кальция у детей, в старшем возрасте может проявляться такими симптомами, как общая слабость, повышенная утомляемость, снижение успеваемости, сухость кожи, ломкость ногтей и волос, заболевания зубов – кариес и парадонтит, боли в позвоночнике, костях таза, тазобедренных суставах, икроножных мышцах, искривления позвоночника, нарушения осанки, парестезии, мышечные подергивания [10].

Таким образом, анатомо-физиологические особенности костной системы детей характеризуются сочетанием ремоделирования (резорбция и формированием кости) с линейным ростом костей, т.е. образованием новых единиц. Процессы ремоделирования ускорены, особенно в критические периоды роста. Например, в пубертатном возрасте костная минеральная плотность возрастает на 40–45%. В детском возрасте идет накопление пиковой костной массы, которая составляет около 80% от костной массы взрослого и определяет прочность костной ткани на протяжении всей жизни. Костный баланс в период роста должен быть положительным, так как он обеспечивает увеличение размеров скелета, а это требует своевременного поступления в организм кальция и витамина D.

Рахит и дефицит витамина D

Дефицит витамина D, или D-гиповитаминоз, у детей проявляется в виде рахита, у взрослых и пожилых – в виде остеопороза и остеопении [10]. Особенно широко распространена недостаточность витамина D среди детей раннего возраста. Начальные симптомы рахита у них связаны с поражением нервной системы: нарушения сна (поверхностный или прерывистый сон); повышенная плаксивость; раздражительность; повышенная потливость и затылочное облысение. Практически постоянным спутником рахита является мышечная

гипотония. Нарушение минерализации растущих костей препятствует превращению хрящевой ткани в костную. У детей, страдающих рахитом, отмечается задержка закрытия родничка и позднее прорезывание молочных зубов. Рахит нередко ведет к задержке развития грудных детей. Учитывая, что наибольшие изменения при дефиците витамина D происходят в костной ткани, необходимо остановиться на таком факторе, как минеральная плотность кости (МПК), которая определяет прочность кости и измеряется следующими показателями: содержание минерала в кости (г); содержание минерала на 1 кв.см сканируемой поверхности (г/кв.см); содержание минерала в 1 кв.см костной ткани (г/куб.см).

Снижение минеральной плотности кости клинически идентифицируют как остеопения или остеопороз, которым страдают от 2 до 16% взрослого населения в мире. Остеопения – это дефект костей с уже закрытыми эпифизарными зонами роста, а рахит развивается на фоне продолжающегося роста костей [11]. Терапевты уже давно рассматривают остеопороз как грозную «неинфекционную эпидемию» нового века. Однако в современных условиях развития детей, снижение показателей МПК часто встречается и у новорожденных, особенно у маловесных детей. Причинами снижения МПК у детей могут являться как анатомо-физиологические особенности критических периодов роста и развития ребенка, так и отставание костной массы от возрастных пиковых значений, а также ортопедическая патология. Например, по Российским статистическим данным, рахит встречается в 56–66% наблюдений, а сниженные показатели костной массы (остеопении), в зависимости от возраста, имеют от 7–42% детей в возрасте 5–16 лет.

Следует отметить, что такие состояния, как рахит и витамин D дефицит диагностируются на протяжении всех периодов роста и развития ребенка и подростка. Рахит является заболеванием детей первого года жизни с определенным набором клинических симптомов и

лабораторно-инструментальных признаков. Несмотря на то что рахит перестал официально регистрироваться врачами амбулаторной практики, поэтому очень сложно дать статистические показатели заболеваемости и распространенности болезни среди детской популяции, в дневниковых записях практически всех педиатров «черным по белому» описываются все проявления витамин-D-дефицитного рахита (вздрагивания, потливость, облысение затылка и т.д.). Витамин D дефицит может развиваться и у детей и взрослых при различных заболеваниях, в основе которых лежит нарушение процессов всасывания и усвоения витамина D и кальция, что в свою очередь приводит к усугублению тяжести основной патологии.

Почему витамин D целесообразно применять круглогодично?

Традиционным считается назначение профилактической дозы витамина D здоровым детям начиная с 6-ти месяцев и до 1 года в зимне-весенний период (независимо от региона проживания), а после года витамин D назначается по показаниям – детям группы риска развития дефицита витамина D, получающим противосудорожные препараты, часто и длительно болеющим, страдающим хроническими заболеваниями. Эта программа профилактики и лечения была разработана более 50 лет назад и в настоящее время претерпевает ряд существенных изменений и дополнений. В современных условиях программа профилактики различного характера дефицитов (витамины, микро- и макроэлементы, белки, жиры) включает сбалансированное питание, и назначение витамина D всем детям до 3-х лет жизни с учетом социально-бытовых условий жизни, независимо от региона проживания и, не ограничиваясь зимне-весенним периодом.

Республика Казахстан является второй по величине страной на Евразийском континенте, которая простирается между 45 и 87 градусами восточной долготы и 40 и 55 градусами северной широты. Севе-

ро-западные территории характеризуются резко континентальным климатом, холодной и длительной зимой, дефицитом солнечных дней в году. Юго-восточные регионы республики отличаются преобладанием жарких и сухих дней в году, холодной зимой [12]. Как известно, образование активной формы витамина D в коже под влиянием солнечных лучей, в течение 15–20 минут, т.е. человеку достаточно находиться на солнце ограниченное количество времени. Однако наибольшая активность УФ-лучей и синтез витамина D3 происходит в 6.00–10.00 часов утра и 17.00–19.00 часов вечера, что не всегда учитывается педиатрами и родителями. Несмотря на обилие солнечных дней в году, в крупных городах страны существует угроза проникновения витамин-D-образующих лучей из-за наличия смога. Так, по данным казахстанских исследователей [10], разницы между уровнем заболеваемости рахитом у детей, проживающих на юге или севере страны, не установлено. На сегодняшний день насчитывается несколько городов и регионов с загрязнением атмосферного воздуха (смог, туман), что создает определенные препятствия к проникновению витамин-D-образующих солнечных лучей в нижележащие слои атмосферы. Примером может послужить южная столица Казахстана город Алматы, где более 85% загрязнения атмосферы приходится на автомобильный транспорт.

В ряде других стран с достаточным уровнем солнечного облучения, таких как Индия, Пакистан, Иран, Китай, Австралия, значительная доля населения (по некоторым данным, до 60–80%) имеют симптомы дефицита витамина D [13, 14, 15]. В географических областях, где пища бедна витамином D, повышена заболеваемость атеросклерозом, артритом, диабетом, особенно юношеским. На основании обследования 1249 школьников-подростков установлены факторы риска развития остеопении и остеопороза в зависимости от возраста, пола, состояния физического развития и соматической заболеваемости. Об-

щая частота остеопении у школьников-подростков 10–18 лет составила 28,77% у мальчиков и 32,22% у девочек, частота остеопороза – 2,9% и 1,75% соответственно.

Немаловажную роль в развитии дефицита витамина D и рахита играет уровень заболеваемости детей раннего возраста аллергическими заболеваниями кожи и слизистых оболочек. Синдром мальабсорбции у детей раннего возраста, как осложнение инфекционных заболеваний и хронических расстройств питания, также стал диагностироваться с каждым годом чаще. Нарушение процесса всасывания витаминов и микроэлементов в кишечнике приводит к формированию различного характера дефицитов. Острые инфекционные заболевания у детей раннего возраста, в частности кишечные инфекции, сопровождающиеся токсикозом и развитием интерстициального поражения почечной паренхимы, в которой происходит активация витамина D, могут привести к формированию дефицита последнего. У детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек на фоне обменных нарушений остеопенический синдром наблюдался у 47% больных [16]. Давность заболевания, частота рецидивов, наличие обструкции у детей с хроническим пиелонефритом оказывали влияние на развитие остеопенического состояния. Частота остеопении у детей с дисметаболической нефропатией составила 45%. У больных хроническим обструктивно-дисметаболическим пиелонефритом снижение минерализации кости наблюдалось чаще, чем у больных хроническим дисметаболическим пиелонефритом (54,3 и 43% детей соответственно).

Следовательно, сложный механизм участия активных метаболитов витамина D на клеточном уровне обуславливает необходимость слаженной работы всех функциональных систем организма и, в первую очередь, органов-мишеней, ответственных за этот синтез. В силу АФО детей и частотой развития различных преморбидных (фоновых) состояний, проблема дефици-

та и недостаточности витамина D в той или иной степени тяжести остается на протяжении всей жизни человека. Установлена роль хронического дефицита витамина D, начиная с детского возраста, которая в последующем у взрослых реализуется в многочисленные заболевания, включая иммунологическую недостаточность, сахарный диабет, онкопатологию, артериальную гипертензию и другие кардиоваскулярные заболевания.

Установлена повышенная потребность в витамине D у следующих категорий лиц [17]: проживающих в высоких широтах; жителей регионов с повышенной загрязненностью атмосферы; работающих в ночную смену или просто ведущих ночной образ жизни; лежащих больных, не бывающих на открытом воздухе; больных с хроническими заболеваниями кишечника и печени, дисфункциями желчного пузыря, так как эти заболевания отрицательно влияют на усвоение витамина D; у беременных и кормящих матерей, т.к. необходимо дополнительное количество витамина D для предупреждения рахита у детей.

Поэтому, в настоящее время расширен спектр заболеваний, при которых патогенетически обоснованно включен в комплексное лечение витамин D: переломы костей, замедленное образование костной мозоли; остеопороз, в том числе сенильный и на фоне приема кортикостероидов; гипокальциемия, гипофосфатемия; остеомиелит (воспаление костного мозга), остеомаляция; остеоидистрофия почечного генеза; гипопаратиреоз и гиперпаратиреоз с остеомаляцией; системная красная волчанка с преимущественным поражением кожи; хронический атрофический гастрит; хронический энтерит с синдромом мальабсорбции (в т.ч. глютенная энтеропатия, болезнь Уиппла, болезнь Крона, радиационный энтерит); хронический панкреатит с секреторной недостаточностью; туберкулез. Также целесообразно применение витамина D при артритах, геморрагическом диатезе, полинозах, псориазе, тетании, вызванной

нарушением функции паращитовидных желез, в пери- и постменопаузе, для повышения иммунных свойств организма.

Таким образом, распространенность гиповитаминоза D на всем земном шаре и его неуклонное прогрессирование превратили «детский витамин» в один из основных объектов научного интереса для стремительно стареющей популяции развитых стран.

Какую форму витамина D целесообразно применять в педиатрической практике?

Наиболее эффективным является применение водного раствора витамина D, так как он в 5 раз быстрее всасывается из желудочно-кишечного тракта по сравнению с масляным, а его концентрация в печени в 7 раз выше [5]. После назначения водного раствора D3 отмечается более продолжительный эффект, сохраняющийся до 3 месяцев, в сравнении с масляным раствором витамина D2, у которого действие длится примерно 4–6 недель. У водного раствора витамина D отмечена большая активность и быстрое наступление клинического эффекта через 5–7 дней от начала применения, по сравнению с масляным аналогом, у которого эффект наступает через 10–14 дней. Установлено, что водный раствор витамина D оптимально усваивается у детей с дискинезией желчевыводящих путей и проявлениями диспанкреатизма. Водный раствор витамина D представлен препаратами Аквадетрим (в 1 капле 500 МЕ витамина D3) и Аквадетрим плюс (в 1 капле 290 МЕ витамина D и 580 МЕ витамина А). Последний позволяет восполнить недостаточность витамина А у детей и снизить побочные действия витамина D в случае передозировки.

Профилактику дефицита витамина D в дозе 500 МЕ в сутки следует начинать с 4–5-недельного возраста здоровым детям, находящимся на грудном вскармливании до 1–2 лет. Дети из группы риска развития рахита должны получать 1000 МЕ в сутки в течение 1 месяца с последующим переходом на 500 МЕ

в сутки. Особая категория – недоношенные дети, изначально родившиеся с дефицитом многих витаминов и микроэлементов и незавершенным остеогенезом. Например, недоношенным детям, родившимся при сроке 34–38 недели, начиная с 10-го дня жизни в течение 2-х лет рекомендуется ежедневно до 1000 МЕ. Недоношенным детям с гестационным сроком до 34 недель показано ежедневно в течение года принимать 1000–2000 МЕ, а затем по 500–1000 МЕ в сутки еще один год. При наличии фоновых состояний и при неблагоприятных социально-бытовых условиях жизни ребенка профилактический прием витамина D может продолжаться более длительное время по рекомендации педиатра.

Профилактическое и лечебное назначение витамина D не ограничивается возрастом один год. Детям дошкольного (особенно первых трех лет жизни) и школьного возраста рекомендуется проведение профилактики дефицита витамина D с сентября по апрель в

южных регионах и круглогодично в группах риска в северных регионах страны.

Заключение

Итоги многочисленных исследований о функциональной роли метаболитов витамина D, как стероидного гормона, в организме человека, определяющие формирование физиологических систем у детей и взрослых, диктуют необходимость пересмотра тактики применения витамина D как средства профилактики рахита у детей. Последнее десятилетие характеризуется значительными переменами в образе и темпе жизни детей и взрослых, изменением пищевого «портрета», усилением психоэмоциональных и появлением экологически неблагоприятных «нагрузок» на организм человека. Прежние подходы к профилактике и лечению витаминных недостаточностей нуждаются в пересмотре и изменениях. В первую очередь это относится к витаминам, содержание которых в продуктах питания ничтожно мало и

одной лишь диетой невозможно компенсировать дефицит витамина. Врачам педиатрам необходимо помнить, что применение профилактических доз витамина D не должно ограничиваться первым годом жизни, особенно у детей группы риска (фоновая патология, хронические заболевания, пороки развития, часто болеющие дети, интенсивно растущие и прибавляющие массу тела). При этом клинициста не должны пугать ни «малые размеры родничка», ни проживание ребенка в «солнечной» местности. В связи с этим, витамин D следует применять во время интенсивного роста ребенка, критических периодов иммунологической перестройки организма, при значительных физических и эмоциональных нагрузках, в качестве профилактики остеопороза и остеопений у подростков и пожилых людей. Дозы витамина D и длительность приема препарата необходимо подбирать индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний и применения других лекарственных средств. ■

Список литературы

1. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб: «Издательство Фолиант», 2001. С. 265–316.
2. Стандарты ВОЗ роста ребёнка, основанные на длине тела/росте, весе и возрасте / Acta Paediatrica, 2006; Suppl 450: 76–85.
3. Конь И.Я., Тоболева М.А., Дмитриева С.А. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. №2. С. 62–67.
4. <http://www.iom.edu/About-IOM.aspx>.
5. Новиков П.В., Кази-Ахметов Е.А., Сафонов А.В. Новая (водорастворимая) форма витамина D₃ для лечения детей с витамин-D-дефицитным и наследственным витамин-D-резистентным рахитом // Росс. Вестник перинатологии и педиатрии. 1997, №6.
6. Громова О.А. Витамин D (эргокальциферол, холекальциферол) // Практика педиатра. 2007.
7. Рост и развитие ребенка // Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. СПб.: Питер. 2008.
8. Формирование и основные признаки выборки в многофокусном исследовании ВОЗ эталонов роста // Acta Paediatrica. 2006; Suppl 450: 7–15.
9. Шеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра // Педиатрия. 2002, №9. Симпозиум (<http://www.lvrach.ru>).
10. Захарова И.Н., Коровина И.А., Боровик Т.Э., Дмитриева Ю.А. Рахит и гиповитаминоз D. Новый взгляд на давно существующую проблему // Пособие для врачей педиатров, Москва 2010, 96 с.
11. Шеплягина Л.А. Снижение костной минеральной плотности у детей и возможности ее коррекции // Доктор. ру. 2005. №2. С. 32.
12. [Ru.m.wikipedia.org](http://ru.m.wikipedia.org).
13. Harinarayan C.V., Joshi S.R. Vitamin D status in India – Its implications and Remedial Measures (англ.) // Journal of the Association of Physicians of India. 2009. B. January. T. 57. С. 40–48. PMID 19753759.
14. Ziaee A., Javadi A., Javadi M., Zohal M., Afaghi A. Nutritional Status Assessment of Minodar Residence in Qazvin City, Iran: Vitamin D Deficiency in Sunshine Country, a Public Health Issue (англ.) // Global Journal of Health Science. 2013. B. 1. T. 5. С. 174–179. ISSN 1916–9736. DOI:10.5539/gjhs.v5n1p174.
15. Munns C., Zacharin M.R., Rodda C.P., Batch J.A., Morley R., Cranswick N.E., et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement // Medical Journal of Australia. 2006; 185: 268–72.
16. Михайлова Т.В., Богданова А.В., Мальцев С.В. Состояние минеральной плотности кости у детей с тубулоинтерстициальными заболеваниями почек // Практическая медицина. 2011, №11.
17. Запрунов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей (www.rmj.ru/article_2854.htm).

Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения



Дронов И.А.¹, Малахов А.Б.¹, Геппе Н.А.¹, Кондюрина Е.Г.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

² ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России, г. Новосибирск

Инфекции дыхательных путей занимают первое место в структуре заболеваемости детей: в среднем ежегодно каждый ребенок переносит не менее 4-х эпизодов респираторных инфекций. Чаще всего эти заболевания у детей имеют вирусную этиологию, однако огромное значение имеют и бактериальные инфекции, которые в большинстве случаев требуют применения антибиотиков [1]. В педиатрической практике антибактериальная терапия (АБТ) заболеваний органов дыхания, протекающих без осложнений, проводится в амбулаторных условиях. При этом около 80% назначений антибиотиков делается по поводу инфекций верхних и нижних дыхательных путей [2]. Поэтому именно при респираторных инфекциях возникает больше всего дискуссионных вопросов, связанных с АБТ.

В докладе ВОЗ от 30 апреля 2014 г., посвященном проблеме устойчивости к противомикробным препаратам на глобальном уровне, было отмечено, что эта серьезная опасность уже не является лишь прогнозом на будущее, поскольку она проявляется сейчас в каждом регионе мира и представляет собой серьезную угрозу для здоровья людей [3].

Противоинфекционная терапия и прежде всего АБТ имеет принципиальное отличие от остальных направлений фармакотерапии в связи с тем, что ее последствия выходят далеко за рамки воздействия на человека, получающего лекарственный препарат. В последние годы все чаще выявляются штаммы бактерий, которые устойчивы к действию всех известных антибио-

тиков, увеличивается необходимость использования более дорогостоящих препаратов, отмечаются более тяжелое течение заболеваний и более высокая летальность среди пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами бактерий.

Основная причина роста резистентности бактерий – это широкое применение антибиотиков, прежде всего в медицинской практике, а также в ветеринарии и сельском хозяйстве. В этой связи во многих странах в настоящее время разрабатываются и внедряются национальные стратегии противодействия росту резистентности. Ключевыми в данных стратегиях являются мероприятия, направленные на рациональное применение антибактериальных препаратов: разработка

и внедрение стандартных рекомендаций по лечению инфекционных заболеваний, надзор за назначением антибиотиков в лечебных учреждениях и продажей их в аптеках, контроль за лекарственной резистентностью возбудителей, оптимизация и внедрение образовательных программ для медицинских работников и населения [4].

В процессе принятия решения о назначении АБТ врач сталкивается с решением 3-х принципиальных вопросов:

- ❖ Определение показаний к назначению АБТ.
- ❖ Выбор оптимального препарата для АБТ (в случае положительного решения первого вопроса).
- ❖ Определение режима применения выбранного препарата.

Каждый из этих вопросов сопряжен с целым рядом сложных проблем, оптимальное решение которых требует от практического врача не только глубоких знаний по основной специальности, но и понимания ключевых аспектов клинической микробиологии и фармакологии.

Весной 2014 г. в рамках работы Межрегионального педиатрического респираторного общества авторами начато тестирование участковых педиатров по вопросам АБТ при респираторных инфекциях. Тестирование проводится анонимно в рамках образовательных мероприятий для врачей в различных регионах Российской Федерации. Разработанные тестовые задания построены на основании современных российских и международных клинических рекомендаций. Тест включает 20 вопросов, касающихся этиологии и АБТ острого тонзиллофарингита (ОТФ), острого среднего отита (ОСО), острого риносинусита (ОРС) и внебольничной пневмонии (ВП) у детей. На каждый вопрос предлагается 5 вариантов ответов, при этом можно выбрать один или несколько ответов. В данной статье будут использованы полученные предварительные результаты тестирования – ответы 48 участковых педиатров из г. Москвы и Новосибирской области.

Определение показаний к назначению АБТ

В реальной клинической практике этиотропная терапия инфекционных заболеваний в амбулаторных условиях, как правило, проводится эмпирическим путем, т.е. без верификации возбудителя. Фармакоэпидемиологические исследования отчетливо показывают, что антибиотики назначаются существенно чаще (иногда в несколько раз), чем это требуется. Данное обстоятельство создает целый ряд существенных проблем, таких как стимуляция роста лекарственной резистентности бактерий, обосновательное увеличение стоимости лечения, развитие нежелательных лекарственных реакций. С другой стороны, отказ от применения антибиотика в ряде клинических ситуаций чреват развитием опасных осложнений или неблагоприятным исходом заболевания, что, безусловно, также определяет существенную проблему.

Острый тонзиллофарингит

ОТФ – одна из наиболее значимых причин обращения к педиатру и один из частых поводов для назначения антибиотиков у детей. Чаще всего это заболевание – проявление ОРВИ. Среди бактериальных возбудителей ОТФ доминирующее значение имеет β-гемолитический

стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), на долю которого приходится от 15 до 36% случаев заболевания [5–7]. При стрептококковой этиологии ОТФ необходимо обязательное назначение АБТ в связи с опасностью развития серьезных осложнений: ранних гнойных (средний отит, синусит, перитонзиллярный абсцесс и др.) и поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др.), что подтверждается данными Кокрановского систематического обзора [8].

В подавляющем большинстве случаев АБТ при нестрептококковом ОТФ не обоснована. Однако данные фармакоэпидемиологических исследований в разных странах показывают, что АБТ назначается большинству пациентов с клинической картиной ОТФ. По данным российского масштабного исследования, антибиотики назначаются 95% пациентов с ОТФ. Для определения показаний к назначению антибиотика при ОТФ необходимо верифицировать случаи заболевания, вызванные БГСА. Для выявления случаев стрептококкового ОТФ по клиническим данным имеется несколько балльных шкал, из которых наибольшее распространение получила шкала Сентора в модификации МакАйзека (табл. 1) [9].

Таблица 1. Шкала Сентора в модификации МакАйзека: критерии (А) и вероятность выделения БГСА (Б) [10]

А.		
Критерий	Оценка (баллы)	
Температура тела выше 38°C	+1	
Отсутствие кашля	+1	
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	+1	
Отечность миндалин и наличие в них экссудата	+1	
Возраст	от 3 до 14 лет	+1
	от 15 до 44 лет	0
	45 лет и старше	-1
Б.		
Количество баллов	Вероятность стрептококковой инфекции, %	
0	2–3	
1	4–6	
2	10–12	
3	27–28	
4	38–63	

Как видно из таблицы 1, при повышении суммарной оценки вероятность стрептококковой инфекции увеличивается, но даже при максимальном значении она выявляется примерно у половины больных. У пациентов с баллом 0–1 лабораторное обследование и назначение антибиотика не рекомендуются. У пациентов с 2 баллами и выше рекомендуется лабораторное обследование для выявления БГСА, а в случае его невозможности – назначение антибиотика.

Исследования показали, что применение шкалы Сентора в модификации МакАйзека позволяет примерно в 2 раза сократить частоту назначения антибиотиков у пациентов с ОТФ [10]. В нашем исследовании, проведенном в подмосковной поликлинике и включавшем 119 детей с ОТФ, у детей со стрептококковой и нестрептококковой этиологией заболевания медиана суммы баллов по шкале Сентора в модификации МакАйзека была одинаковой (3 балла), а среднее значение не имело достоверных различий. При этом у 94% детей оценка была 2 балла и выше. Таким образом, результаты нашего исследования ставят под сомнение диагностическую ценность данной шкалы [7]. В целом на сегодняшний день можно говорить о том, что клинические данные не позволяют верифицировать стрептококковую этиологию ОТФ, а следовательно, не дают возможности принять обоснованное решение о назначении АБТ.

Многие годы ведущим методом верификации стрептококкового ОТФ является бактериологическое исследование, которое позволяет выявить различные возбудители и определить их чувствительность к антибиотикам. Исследование проводится в специализированной лаборатории (куда необходимо доставить материал в течение 2-х ч.), а результат анализа может быть получен только через несколько суток [9]. Указанных недостатков лишены экспресс-тесты для выявления БГСА, которые позволяют в течение нескольких минут провести анализ непосредственно

при осмотре больного. Данные тесты обладают чувствительностью и специфичностью в отношении БГСА более 95% и на этапе скрининга способны заменить бактериологическое исследование. Применение высокоточных тестов способствует раннему назначению АБТ при стрептококковом ОТФ и в то же время позволяет отказаться от необоснованного назначения антибиотиков при заболевании иной этиологии. Проведенное фармакоэкономическое исследование показало, что использование экспресс-тестов на БГСА – это наиболее выгодная стратегия диагностики при ОТФ как у детей, так и у взрослых [11]. Внедрение экспресс-диагностики БГСА при ОТФ во Франции привело к уменьшению применения антибиотиков на 41%, в нашем исследовании удалось снизить частоту назначения антибиотиков на 57% [7, 12].

Одно из тестовых заданий, которые были предложены участковым педиатрам, содержало вопрос: «Какие бактерии являются ключевыми возбудителями ОТФ?». Примерно 2/3 врачей указали единственный верный ответ – *Streptococcus pyogenes*. При этом в 40 и 38% тестов в качестве правильных ответов неверно были указаны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*.

Таким образом, имеются объективные проблемы в определении показаний к назначению АБТ при ОТФ у детей, связанные со сложностью этиологической диагностики заболевания. Очевидное решение данных проблем – широкое внедрение диагностики стрептококкового тонзиллофарингита с помощью современных экспресс-тестов. Кроме того, у врачей нередко имеются неверные представления относительно этиологии ОТФ: во многих случаях этиологическая роль приписывается бактериям, которые часто выделяются из ротоглотки у детей, но не являются возбудителями заболевания.

Острый средний отит

ОСО встречается у детей преимущественно в первые 3 года

жизни. Обычно заболевание развивается у пациентов с ОРВИ и может быть вызвано различными вирусами. Однако чаще причиной ОСО являются бактерии: прежде всего *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, а также *Moraxella catarrhalis*, существенно меньшее место в этиологической структуре занимают *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* [2]. В США на долю заболевания приходилось до 46% случаев всех назначений антибиотиков у детей (до внедрения универсальной вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций) [13].

Диагностика ОСО основывается на клинических данных и результатах отоскопии. Поскольку заболевание чаще встречается у детей раннего возраста, имеются очевидные проблемы с выявлением ключевой жалобы – боли в ухе. В этой связи в нашей стране ОСО констатируется у детей значительно реже, чем в странах, где педиатры рутинно используют отоскопию. По данным российского исследования, при внедрении в практику педиатра пневматической отоскопии выявление ОСО у детей с респираторными инфекциями увеличилось более чем в 2 раза [14].

Во многих случаях ОСО купируется без применения антибиотиков, однако необходимо учитывать возможность развития опасных системных осложнений этого заболевания: мастоидита, гнойного менингита, абсцесса головного мозга и др. (чаще осложнения развиваются при пневмококковой этиологии заболевания). В качестве абсолютных показаний к назначению антибиотиков при ОСО рассматриваются возраст до 2 лет и тяжелое течение заболевания [2]. Результаты доказательных клинических исследований показывают, что во многих случаях выжидательная тактика в отношении АБТ не ухудшает прогноз заболевания, что позволило Американской академии педиатров рекомендовать отсрочку решения о назначении антибиотиков у детей старше 2 лет с нетяжелым ОСО в случае актив-

ного наблюдения в последующие дни. Соответственно, при положительной динамике через 2–3 сут. целесообразно воздержаться от назначения антибиотиков [15]. Аналогичная тактика рекомендуется и в российских руководствах [2].

Таким образом, ключевой проблемой при ОСО является его верификация у детей раннего возраста. Решение данной проблемы заключается в применении отоскопии у пациентов с респираторными инфекциями. Считаем целесообразным внедрение наблюдательной тактики в отношении применения антибиотиков при диагностированном ОСО в тех клинических ситуациях, когда это возможно.

Острый риносинусит

ОРС имеет высокую распространенность: по данным эпидемиологических исследований, за 1 год его переносят от 6 до 15% людей. Заболевание вызывают различные вирусы, в небольшом количестве случаев (менее 2%) на фоне ОРВИ развивается бактериальный синусит, который в детской популяции чаще наблюдается у подростков [16]. Так же как при ОСО, основными бактериальными возбудителями при ОРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. При рецидивирующем течении заболевания отмечается роль и других возбудителей, прежде всего анаэробов [1–2, 16].

В подавляющем большинстве случаев при ОРС назначение антибиотиков не показано. В то же время отказ от АБТ при бактериальном процессе чреват развитием редких, но очень опасных осложнений: флегмоны орбиты, внутричерепных абсцессов, менингита, тромбоза венозных синусов, остеомиелита костей лицевого скелета и др. **Основаниями для диагностики бактериального процесса и, соответственно, показаниями для назначения АБТ при ОРС считаются:**

- ❖ сохранение симптомов более 10 дней;
- ❖ выраженное ухудшение состояния пациента после пер-

воначального улучшения;

- ❖ тяжелое течение заболевания: высокая температура тела, обильные гнойные выделения из носа, выраженный болевой синдром, перiorбитальный отек.

О бактериальном процессе может свидетельствовать повышение показателей СОЭ и/или С-реактивного белка. При подозрении на бактериальный ОРС целесообразны консультация оториноларинголога и проведение риноскопии. Рентгенологическое обследование (рентгенография или компьютерная томография) не рекомендуются для рутинного исследования и должны применяться у пациентов с тяжелым течением заболевания или подозрением на развитие осложнений [16].

Таким образом, ключевыми проблемами при ОРС являются отказ от назначения антибиотиков у детей с вирусной инфекцией и своевременное выявление пациентов с бактериальными осложнениями. Поскольку определяющее значение имеют клинические данные, для решения указанной проблемы необходимо ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению пациентов с ОРС и, при необходимости, совместное ведение этих пациентов с оториноларингологами.

Внебольничная пневмония

Основные возбудители ВП – бактерии, при этом имеются возрастные особенности этиологической структуры заболевания. Все новорожденные и дети первого полугодия жизни с ВП подлежат госпитализации. В возрасте от 6 мес. до 5 лет основным возбудителем заболевания является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 70–88% случаев, определенную роль в этом возрасте играют также *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. У детей старше 5 лет увеличивается значение атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), но при этом остается важная роль *Streptococcus pneumoniae*. Заболевание может иметь вирусную эти-

ологию (особенно в первые годы жизни), однако быстро дифференцировать такие случаи сложно, к тому же в таких ситуациях имеется высокая вероятность развития вирусно-бактериальной ассоциации. Поэтому при выявлении ВП у ребенка требуется обязательное и незамедлительное назначение АБТ [2, 17].

Согласно российским рекомендациям диагноз пневмонии может быть достоверным только в случае рентгенологического подтверждения [17]. В то же время ВОЗ предлагает для диагностики ВП у детей использовать клинические критерии, такие как лихорадка, кашель, тахипноэ. В одном из исследований, включавшем анализ рентгенограмм 1848 детей до 5 лет с установленным по критериям ВОЗ диагнозом «пневмония», показано, что у 82% пациентов не было изменений на рентгенограмме, у 4% имелись признаки бронхопневмонии и только у 14% были выявлены рентгенологические изменения, характерные для пневмонии [18]. Вероятнее всего, в подавляющем большинстве случаев имел место острый бронхит, который обычно является проявлением ОРВИ и, соответственно, не требует назначения АБТ, за исключением отдельных клинических ситуаций [2]. Очевидно, что критерии ВОЗ имеют значение для ситуаций, когда недоступно проведение рентгенологического исследования и анализа крови. В остальных случаях их использование приводит к значительному увеличению объема неоправданной АБТ. В то же время диагноз ВП при обращении к педиатру в амбулаторной практике своевременно (в первые 3 сут.) верифицируется не более чем у 30% пациентов [19].

Таким образом, ВП рассматривается как абсолютное показание к назначению АБТ, в связи с чем не возникает вопросов о необходимости применения антибиотиков при установленном в соответствии со стандартом РФ диагнозе. Однако существуют проблемы, которые могут быть обусловлены как гипер-, так и гиподиагностикой за-

болевания. Внедрение алгоритма диагностики при подозрении на ВП и расширение возможностей для проведения быстрого обследования помогают нивелировать эти недостатки.

Выбор оптимального препарата для АБТ

Для оптимального выбора антибиотика в конкретной клинической ситуации необходимо учитывать целый ряд факторов: наличие у пациента аллергии, концентрацию лекарственного препарата в очаге инфекции, чувствительность возбудителя инфекции к антибиотикам. Поскольку в реальной клинической практике в амбулаторных условиях АБТ чаще всего проводится эмпирически (т.е. без выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам), то необходимо рассматривать спектр возможных возбудителей и оценивать их возможную резистентность.

Острый тонзиллофарингит

Назначение антибиотиков при ОТФ (за исключением редких случаев) направлено против БГСА. Данный возбудитель не только не обладает способностью продуцировать β-лактамазы (как и другие стрептококки), но и не имеет других механизмов резистентности к β-лактамным антибиотикам – пенициллинам и цефалоспорином. Однако БГСА может быть резистентен к антибактериальным препаратам других групп. В ходе динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., были получены данные о резистентности 860 штаммов БГСА, большинство из которых были выделены из ротоглотки. По результатам данного исследования отмечаются высокий уровень резистентности штаммов БГСА к тетрациклину, небольшой уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам (до 13%) и хлорамфениколу (до 10%), минимальная резистентность к 16-членным макролидам и линкозамидам (менее 4%), а также фторхинолонам (менее 5%) и котримоксазолу (менее 1%) [20].

Как в отечественных, так и в зарубежных руководствах в качестве препаратов выбора для лечения стрептококкового тонзиллофарингита рассматриваются пенициллины – феноксиметилпенициллин и амоксициллин [2, 21]. Однако нередко может наблюдаться клиническая и микробиологическая неэффективность пенициллинов при стрептококковом ОТФ. Установлено, что ведущей причиной этого является продукция β-лактамаз копатогенной флорой ротоглотки (*Bacteroides spp.*, *Staphylococcus aureus* и др.) [22]. В связи с этим у пациентов с рецидивирующим ОТФ и/или получавших недавно антибиотики рекомендуется применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов или цефалоспоринов, а в случае аллергии на β-лактамы антибиотики – линкозамидов [2, 21]. Также в качестве возможных причин неэффективности пенициллинов при ОТФ рассматриваются подавление в результате АБТ α-гемолитических (зеленящих) стрептококков, которые являются представителями нормальной микрофлоры ротоглотки и препятствуют колонизации БГСА [22], и низкая приверженность пациентов к лечению [23]. В целом возможная неэффективность пенициллинов, которая может быть связана с разными причинами, ведет к снижению значимости этих антибиотиков в лечении ОТФ. В то же время в подавляющем большинстве случаев необоснованный отказ от использования пенициллинов является ошибочным.

Еще одна проблема при выборе антибиотика для лечения ОТФ – нередкое развитие аллергических реакций на пенициллины [24]. Если у пациентов есть указания на аллергию на β-лактамы антибиотиков в анамнезе, то для лечения ОТФ рекомендуется использование макролидов [1–2, 21]. Однако в этом случае существует риск неудачи терапии из-за резистентности БГСА. Как было сказано выше, резистентность возбудителя в разной степени проявляется в отно-

шении различных макролидов. Это подтверждает еще одно многоцентровое российское исследование, проведенное в 2004–2007 гг., в котором также были отмечены принципиальные региональные особенности резистентности БГСА к макролидам [25]. В целом с учетом имеющихся в настоящее время данных предпочтение в лечении ОТФ отдается 16-членным макролидам: джозамицину, мидекамицину, спирамицину.

Также фактором, влияющим на выбор АБТ, является трудность дифференциальной диагностики по клиническим признакам между стрептококковым ОТФ и инфекционным мононуклеозом. Использование аминопенициллинов (ампициллина, амоксициллина, в т.ч. в составе ингибиторозащищенных препаратов) при инфекционном мононуклеозе приводит к развитию пятнистопапulesной сыпи практически у всех пациентов [24]. Необходимо отметить, что накоплены обширные данные по использованию цефалоспоринов при ОТФ у детей, которые были представлены в мета-анализе, включавшем 35 исследований с участием более 7000 пациентов. Во всех исследованиях сравнивалась эффективность 10-дневных курсов перорального приема цефалоспоринов (I–III поколения) и пенициллина. Установлено, что, несмотря на абсолютную активность против БГСА, клиническая и микробиологическая эффективность цефалоспоринов была существенно выше, чем у пенициллина. Более высокая эффективность цефалоспоринов может объясняться их устойчивостью ко многим β-лактамазам, слабой активностью в отношении α-гемолитических стрептококков, а также более значимыми концентрациями препаратов в небных миндалинах [26].

В ходе тестового контроля знаний участковым педиатрам был задан вопрос: «К каким антибактериальным препаратам всегда чувствителен *Streptococcus pyogenes*?». Только 54% и 40% врачей указали в качестве ответа пенициллина и це-

фалоспорины соответственно. При этом в 25% случаев неверно были указаны макролиды. Еще одно тестовое задание содержало вопрос: «Какие антибиотики считаются препаратами выбора для ребенка 3 лет со стрептококковым тонзиллофарингитом?». Только 17% и 48% врачей выбрали правильные ответы: пенициллин и амоксициллин соответственно. При этом 71% врачей указали в ответах амоксициллин/клавуланат, а 23% – азитромицин. В ответе на вопрос: «Какие макролиды обладают наибольшей активностью в отношении *Streptococcus pyogenes*?» только 27% участковых педиатров назвали джозамицин и лишь 8% – спирамицин. При этом 60 и 79% врачей неверно отметили азитромицин и кларитромицин соответственно.

Таким образом, имеется целый ряд проблем в выборе оптимального антибиотика при ОТФ у детей, связанных как с эффективностью, так и с безопасностью препаратов. Решение данных проблем заключается в учете всех актуальных факторов для выбора АБТ у конкретного пациента в конкретной клинической ситуации. К сожалению, участковые педиатры часто имеют неверные представления об эффективности антибиотиков при инфекциях, вызванных БГСА, что может быть причиной неправильного выбора препарата для АБТ.

Острый средний отит и риносинусит

В этиологической структуре ОСО и ОРС ключевую роль играют одни и те же бактериальные возбудители: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, в меньшей степени – *Moraxella catarrhalis*, поэтому принципы выбора АБТ при данных заболеваниях во многом совпадают. Препаратом выбора при ОСО и ОРС является амоксициллин, который в подавляющем большинстве случаев высокоэффективен в отношении возбудителей заболеваний. По данным динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., резистентность к амоксициллину у пневмококка со-

ставляет менее 0,5% (анализ почти 2,5 тыс. штаммов) [27], а у гемофильной палочки – менее 6% (анализ почти 700 штаммов) [28].

У детей при наличии риска того, что заболевание вызвано штаммом *Haemophilus influenzae*, продуцирующим β-лактамазы (при недавнем приеме антибиотиков), и в случае неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 3-х дней рекомендуется применение ингибиторозащищенного аминопенициллина или цефуроксима аксетила. При рецидивирующем ОРС применение ингибиторозащищенного аминопенициллина целесообразно также в связи с увеличением роли анаэробных бактерий. У пациентов с аллергией на β-лактамы антибиотики при ОСО и ОРС рекомендуется применение макролидов: азитромицина или кларитромицина (другие препараты этой группы не имеют значимой активности против *Haemophilus influenzae*) [2]. Трудность составляет выбор антибиотика у детей с аллергией на β-лактамы антибиотики, в случае недавнего приема антибиотиков или при неэффективности макролидов. Необходимо учитывать, что даже азитромицин, имеющий в отношении *Haemophilus influenzae* высокую активность *in vitro* (резистентность в России – ниже 2% [28]), обеспечивает эрадикацию возбудителя менее чем в половине случаев, что, возможно, связано с недостаточной концентрацией антибиотика в жидкости среднего уха [29].

Использование препаратов других групп (линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол, котримоксазол, аминогликозиды, фторхинолоны) при ОСО и ОРС у детей не показано из-за низкой активности в отношении ключевых возбудителей, неудовлетворительного профиля безопасности и/или возрастных ограничений к применению [2]. В данном случае целесообразно проанализировать аллергоanamnez пациента: если реакция была зафиксирована на пенициллины, то можно рассмотреть

вопрос о применении цефалоспоринов. Данные обзоров многочисленных исследований показали, что у пациентов с аллергией на пенициллины существенная частота перекрестной реакции наблюдается только на цефалоспорины I поколения (примерно в 11% случаев), тогда как на цефалоспорины III поколения она незначительна (менее 1%). Это дает основание для назначения цефалоспоринов III–IV поколения пациентам с аллергией на пенициллины [24, 30]. Соответственно, у детей с аллергией на пенициллины в случае недавнего приема антибиотиков в качестве альтернативных препаратов для лечения ОСО и ОРС можно рассматривать цефалоспорины III поколения. В инструкциях к ряду препаратов (цефтибутен, цефотаксим, цефтриаксон) такая возможность допускается. Однако необходимо учитывать, что пероральные цефалоспорины III поколения, как правило, обладают невысокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* (резистентные к пенициллину штаммы устойчивы к цефиксиму, цефтибутену) [27]. В то же время парентеральный цефалоспорин III поколения цефтриаксон не только высокоактивен в отношении возбудителей ОСО и ОРС, но и создает высокие концентрации в жидкости среднего уха. Это дает возможность использовать данный антибиотик при ОСО в виде короткого курса – 1–3 дня [2].

Одно из тестовых заданий, которые были предложены участковым педиатрам, содержало вопрос: «Какие бактерии являются основными возбудителями ОСО у детей?». Менее половины врачей указали 2 верных ответа: *Haemophilus influenzae* (48%) и *Streptococcus pneumoniae* (40%). При этом в 40 и 38% тестов в качестве правильных ответов ошибочно были названы *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Также был задан вопрос: «Какие бактерии являются основными возбудителями острого бактериального риносинусита у детей младше 5 лет?». Боль-

шинство врачей верно указало в ответах *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – в 63 и 54% случаев соответственно. Но в то же время только 8% участковых педиатров назвали среди основных возбудителей *Moraxella catarrhalis*, а 52% ошибочно указали *Staphylococcus aureus*. Еще один вопрос звучал следующим образом: «Какие антибиотики считаются препаратами выбора для лечения нетяжелого ОСО у ребенка 10 мес., который ранее не получал АБТ?». Только 40% участковых педиатров дали верный ответ – амоксициллин. При этом 52% неверно назвали амоксициллин/клавуланат, а 21% – азитромицин.

Таким образом, определенной сложностью в лечении ОСО и ОРС является выбор препарата для АБТ у детей с аллергией на пенициллины при неэффективности макролидов. Эта проблема во многом может быть решена путем применения цефалоспоринов III поколения. Частое неверное представление участковых педиатров об этиологии ОСО и ОРС может приводить к ошибкам в выборе антибиотика.

Внебольничная пневмония

Как уже упоминалось, ВП у детей могут вызывать различные бактерии, при этом имеются принципиальные возрастные особенности этиологии (табл. 2). Безусловно, основным критерием выбора антибиотика для лечения ВП у детей является этиологическая структура заболевания. При выборе препарата для АБТ также нужно учитывать возраст ребенка, тяжесть заболевания и наличие осложнений, преморбидный фон и ряд других факторов.

Таблица 2. Этиологическая структура ВП у детей [17]

Возраст	Ключевые возбудители
От 3 мес. до 5 лет	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Старше 5 лет	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Таблица 3. Выбор антибиотика для лечения ВП у детей в зависимости от возбудителя [17]

Возбудитель	Препараты выбора		Альтернативные препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Макролиды	Ампициллин (парентерально), амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы, линкозамиды
<i>Haemophilus influenzae</i>		Азитромицин, кларитромицин, цефуроксим	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Макролиды		–
<i>Chlamydia pneumoniae</i>			

В качестве основного препарата для лечения ВП у детей от 3 мес. до 5 лет как российские, так и зарубежные руководства указывают амоксициллин, который сохраняет высокую активность в отношении пневмококка – основного и наиболее опасного возбудителя ВП в этом возрасте. Эффективность амоксициллина при ВП (в т.ч. при тяжелой) у детей показана в ряде современных систематических обзоров [19]. В руководстве Американского общества по инфекционным заболеваниям в качестве одного из препаратов для лечения ВП у детей назван левофлоксацин [31]. В этой связи необходимо отметить, что все зарегистрированные в настоящее время в России фторхинолоны противопоказаны для применения у детей до 18 лет (исключение – ципрофлоксацин, который разрешен по отдельным показаниям), а на отечественном фармацевтическом рынке нет пероральной формы левофлоксацина для детей. Поэтому в нашей стране основными препаратами для АБТ при ВП у детей остаются пенициллины, макролиды и цефалоспорины, в отдельных случаях – антибиотики из других групп (табл. 3).

В российских рекомендациях ингибиторозащищенные аминопенициллины рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения ВП у детей в определенных случаях – в частности, при наличии фоновых заболеваний или у детей, которые получали антибиотики в последние

3 мес. [17]. В случае если ВП вызвана атипичными бактериями, а также у пациентов с аллергией на пенициллины рекомендуется использовать макролиды. При этом нужно учитывать, что у детей первых лет жизни в этиологической структуре заболевания определенную роль играет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой из макролидов активность могут проявлять только азитромицин и кларитромицин [28]. В то же время в отношении *Streptococcus pneumoniae* большую активность проявляют 16-членные макролиды [25].

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев при ВП назначается эмпирическая АБТ, т.е. без верификации возбудителя, что может быть сопряжено с ошибочным выбором антибиотика. Наибольшее значение данная проблема имеет при ВП у детей школьного возраста, когда в этиологической структуре важную роль играют и типичные, и атипичные бактерии [17].

При ответе на заданный в ходе тестирования вопрос: «Какие возбудители чаще вызывают ВП в возрасте от 3 мес. до 5 лет?» большинство педиатров (81%) отметили единственный верный ответ – *Streptococcus pneumoniae*. Нередко отмечались и неверные ответы, в частности, 1/4 врачей выбрали *Mycoplasma pneumoniae*, которая в этом возрасте не играет большой роли в этиологии ВП. Также был задан вопрос:

«Какие антибиотики считаются препаратами выбора для лечения ВП, вызванной типичными возбудителями, у ребенка 4 лет?». Только 31% участковых педиатров назвали амоксициллин, тогда как амоксициллин/клавуланат (второй правильный ответ) – 79%. При этом 21 и 38% врачей ошибочно назвали азитромицин и кларитромицин соответственно.

Таким образом, при выборе антибиотика для лечения ВП имеет место проблема, связанная с разнообразием этиологии заболевания. Определенной проблемой является неверное представление части педиатров относительно этиологии ВП у детей разного возраста и эффективности антибиотиков при ВП. В частности, отмечается недооценка роли амоксициллина в качестве эффективного антипневмококкового препарата.

Определение режима применения выбранного препарата

Для достижения целей АБТ (которые могут иметь некоторые отличия в зависимости от заболевания) большое значение имеет не только правильный выбор антибиотика, но и определение оптимального режима его применения: дозировки, длительности, а в ряде случаев – и других критериев.

Острый тонзиллофарингит

Целью АБТ при стрептококковом ОТФ является не только излечение пациента, но и эрадикация БГСА, которая предотвращает развитие осложнений (в т.ч. поздних) и распространение инфекции. В связи с этим при ОТФ рекомендуется 10-дневный курс АБТ, за исключением 2-х антибиотиков:

- ❖ бензатинпенициллина – пенициллина пролонгированного действия (эффект длится несколько недель), который вводится однократно в/м;
- ❖ азитромицина – макролида, имеющего специфическую фармакокинетику (концентрация длительно сохраняется в тканях после отмены), который назначается на 5 дней. При этом курсовая доза данного препарата при ОТФ должна быть в 2 раза выше

обычной (60 мг/кг, а не 30 мг/кг) [1–2].

Ряд исследований показал, что назначенный 10-дневный курс лечения пенициллином большинство больных не проходит, что ведет к снижению эффективности терапии. В связи с этим начали проводиться клинические испытания коротких курсов антибиотиков [32]. В Кокрановском систематическом обзоре, включавшем 20 доказательных исследований (более 13 тыс. пациентов), сравнивалась эффективность коротких курсов АБТ и стандартного 10-дневного курса лечения пенициллином при ОТФ у детей. Установлено, что микробиологическая эффективность и частота рецидивов не имели достоверных различий при короткой и стандартной длительности курса АБТ [33].

В ходе тестирования участковым педиатрам был задан вопрос: «Какой курс лечения может быть рекомендован ребенку 5 лет при остром стрептококковом тонзиллофарингите?». Лишь 29% врачей отметили правильный ответ – 10-дневный курс лечения пенициллином, еще 52% отметили второй верный ответ – 5-дневный курс лечения азитромицином. При этом по 33% врачей неверно указали 7-дневный курс лечения пенициллином и 3-дневный курс лечения азитромицином.

Таким образом, основная проблема в определении режима АБТ у детей с ОТФ – это низкая комплаентность пациентов. В случае низкой приверженности к лечению целесообразно применение антибиотиков, которые обеспечивают высокую эффективность и при коротких курсах применения. Также проблему составляет то, что врачи недостаточно осведомлены о необходимой длительности АБТ при стрептококковом ОТФ.

Острый средний отит

Определенной проблемой в лечении пневмококковых инфекций, в частности ОСО, ВП, является выбор дозы амоксициллина (в т.ч. в составе ингибиторозащищенных пенициллинов). В российских рекомендациях для лечения ОСО (а также ОРС и ВП) у детей указана доза 40–45 мг/кг/сут. [2].

Так же, как и другие стрептококки, *Streptococcus pneumoniae* не продуцирует β-лактамазы, его резистентность к β-лактамам антибиотикам обусловлена модификацией пенициллинсвязывающего белка. Преодоление резистентности в данном случае возможно путем повышения дозы амоксициллина до 80–90 мг/кг/сут. Использование указанных доз амоксициллина рекомендуется для лечения инфекций у детей (вызванных *Streptococcus pneumoniae*) в регионах с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину; пациентам с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом пневмококка [17].

В течение последних десятилетий отмечается глобальный рост уровня резистентности пневмококка к пенициллину. По данным динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., доля штаммов пневмококка с высокой резистентностью к пенициллину составила 2,1%, с промежуточной резистентностью – 9,1%. Однако, как уже было сказано выше, уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к амоксициллину составил всего 0,4% [27]. Аналогичная картина, когда резистентность *Streptococcus pneumoniae* к амоксициллину была существенно меньше, чем к пенициллину, наблюдалась во время исследований, выполненных в других странах [19]. Полученные данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день в России нет оснований для широкого применения высоких доз амоксициллина.

Определенной проблемой является выбор кратности применения амоксициллина, в т.ч. в комбинации с ингибитором β-лактамаз. Согласно рекомендациям и инструкциям по применению эти препараты можно использовать как 3, так и 2 р./сут. [2]. По данным Кокрановского систематического обзора, при ОСО у детей эффективность амоксициллина не имеет отличий в случаях приема суточной дозы препарата за 2 или 3 раза [34]. В то же время необходимо учитывать, что предиктором эффективности амоксициллина, как и других β-лактаменных антибиотиков, является показатель Т>МПК, т.е. время

(Т), в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Считается, что для достижения надежного эффекта показатель $T > \text{МПК}$ должен составлять не менее 40% от времени между приемами препарата, а максимальный эффект должен наблюдаться при значении более 50% [35]. В ряде исследований было показано, что показатель $T > \text{МПК}$ для *Streptococcus pneumoniae* достоверно выше в случае разделения суточной дозы амоксициллина или амоксициллина/клавуланата на 3 приема по сравнению с 2-кратным приемом [36–37]. В связи с этим при лечении среднетяжелых и тяжелых форм ОСО дозу амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (при пероральном приеме) целесообразно назначать 3 р./сут.

Рекомендуемая длительность АБТ при ОСО составляет от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести заболевания. Исключение составляет азитромицин, который допустимо применять 3–5 дней, а также цефтриаксон, длительность курса которого составляет 1–3 дня [1–2].

Участковым педиатрам был задан вопрос: «Какая тактика лечения целесообразна в случае выделения у ребенка 1 года со средним отитом штамма *Streptococcus pneumoniae*, резистентного к пенициллину?». Только 19% врачей выбрали верный ответ – назначение амоксициллина в высокой дозе. При этом 60% неверно указали амоксициллин/клавуланат, а 56% – азитромицин.

Таким образом, при выборе режима АБТ при ОСО существует проблема, связанная с выбором режима применения амоксициллина и ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Решение проблемы заключается в определении на основании современных научных данных контингента пациентов, требующих повышения дозы амоксициллина и разделения суточной дозы амоксициллина на 3 приема. Также проблемой является низкий уровень осведомленности врачей о возможности преодоления резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам.

Острый риносинусит

Вследствие схожей этиологической структуры бактериального ОРС и ОСО при выборе режима применения АБТ имеют место проблемы, описанные выше. Рекомендуемая длительность АБТ при бактериальном ОРС составляет от 7 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Исключение составляет азитромицин, который допустимо применять 3–5 дней [2]. Дополнительно следует отметить, что, согласно современным рекомендациям, детям с бактериальным ОРС целесообразно назначение антибиотиков в комбинации с назальными кортикостероидами [16].

Внебольничная пневмония

В связи с тем, что *Streptococcus pneumoniae* занимает важное место в этиологической структуре ВП, при выборе режима применения АБТ в лечении данного заболевания имеются те же проблемы, что при ОСО и бактериальном ОРС. Очевидную проблему составляет выбор оптимальной продолжительности АБТ при ВП у детей. Российские и зарубежные руководства рекомендуют проводить АБТ от 7 до 14 дней (для азитромицина – 3–5 дней) в зависимости от этиологии, тяжести и течения заболевания [2, 19]. При этом в последнее время появляются рекомендации по использованию более коротких курсов АБТ при ВП. В Кокрановском систематическом обзоре, включавшем 3 крупных рандомизированных исследования (почти 6 тыс. пациентов), было показано, что у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелой пневмонией 3-дневный курс АБТ эффективен так же, как 10-дневный курс [38]. Однако в ряде публикаций результаты данного обзора были подвергнуты серьезной критике [19]. Это связано с тем, что диагноз ставился в соответствии с критериями ВОЗ, о которых было сказано выше; имеется высокая вероятность того, что у большинства детей, включенных в эти исследования, была вирусная инфекция, и применение АБТ у них не требовалось в принципе. В то же время недавнее доказательное исследование, включавшее детей с рентгенологически

подтвержденной нетяжелой ВП в возрасте от 6 мес. до 5 лет, показало, что эффективность 3-дневного курса АБТ составляет только 60%. При этом 5- и 10-дневные курсы показали эффективность во всех случаях [39].

Таким образом, имеет место проблема выбора продолжительности проведения АБТ у детей с ВП. Детальный анализ имеющихся в настоящее время научных данных показывает, что длительность АБТ при подтвержденной ВП у детей должна составлять не менее 5 дней.

Заключение

В настоящее время АБТ у детей с респираторными инфекциями в амбулаторной практике сопряжена с целым рядом серьезных проблем, которые связаны как с правильным определением показаний к назначению антибиотиков, так и с оптимальным выбором антибактериального препарата и режима его применения. Решение этих проблем требует проведения организационных мероприятий, направленных на выполнение современных клинических рекомендаций и усиление контроля за фармакотерапией при респираторных инфекциях (прежде всего за счет вневедомственной экспертизы).

На наш взгляд, необходимо принципиальное изменение подхода к повышению уровня знаний врачей относительно применения антибиотиков. Первые результаты проведенного нами тестирования участковых педиатров демонстрируют низкий уровень их осведомленности о современных аспектах АБТ. Это требует внедрения образовательных технологий, которые направлены на формирование умений и навыков, связанных с применением антибиотиков в педиатрической практике: интерактивных семинаров и практикумов с решением ситуационных задач, исходным и итоговым контролем знаний. С целью оценки эффективности системы образования врачей необходимо проведение динамических фармакоэпидемиологических исследований применения антибиотиков в детских амбулаторных учреждениях. ■

Список литературы

1. Острые респираторные инфекции у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 72 с.
2. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 608 с.
3. Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru>.
4. Laxminarayan R., Duse A., Wcctal C. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. N12. P. 1057–1098.
5. Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat // *JAMA.* 2005. Vol. 294. N18. P. 2315–2322.
6. Bisno A.L. Acute pharyngitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N3. P. 205–211.
7. Dronov I.A., Botneva A.V., Kaskradova K.A., Malakhova-Kapanadze M.A. The experience of rapid diagnosis of streptococcal tonsillopharyngitis in children in outpatient care // 4th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 10–13 May 2014. Poster R342.
8. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 5. N11. CD000023.
9. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // *КМАХ*, 2007. Т. 9. №1. С. 20–33.
10. McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat // *CMAJ.* 1998. Vol. 158. N1. P. 75–83.
11. Maizia A., Letriiart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a tiveness study // *Presse Med.* 2012. Vol. 41. N4. P. 195–203.
12. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003. Vol. 187. N6. P. 1107–1116.
13. Jacobs M.R. Emergence of antibiotic resistance in upper and lower respiratory tract infections // *Am. J. Manag. Care.* 1999. Vol. 5. Suppl. 11. P. 651–661.
14. Тарасова Г.Д. Эпидемиология острого среднего отита в детской практике: Мат-лы Межд. конф. «Антибактериальная терапия в педиатрии». 25–26 мая 1999. С. 26–29.
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. N5. P. 1451–1465.
16. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. Vol. 23. P. 1–298.
17. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М, 2010. 64 с.
18. Hazir T., Nisar Y.B., Qazi S.A. et al. Chest radiography in children aged 2–59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan // *BMJ.* 2006. Vol. 333. P. 629.
19. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // *РМЖ. Педиатрия.* 2014. №3 С. 188–193.
20. Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В. и др. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. // *КМАХ.* 2012. Т. 14. №4. С. 309–321.
21. Gerber M.A., Baltimore R.S, Eaton C.B. et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 1541–1551.
22. Brook I., Gober A.E. Role of bacterial interference and beta-lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococcal pharyngotonsillitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995. Vol. 121. N12. P. 1405–1409.
23. Pichichero M.E. The Importance of Bacteriologic Eradication in the Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis // *Clin. Pediatr.* 2007. Vol. 46. P. 3–16.
24. Pichichero M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. N4. P. 1048–1057.
25. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // *Клин. фармакол. и терапия.* 2008. Т. 17. №2. С. 1–4.
26. Casey J.R., Pichichero M.E. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. N4. P. 866–882.
27. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *КМАХ.* 2010. Т. 12. N4. С. 329–341.
28. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // *КМАХ.* 2014. Т. 16. №1. С. 57–69.
29. Leibovitz E., Jacobs M.R., Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media // *Pediatr. Infect. Ds. J.* 2004. Vol. 23. N12. P. 1142–1152.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №14, 2014, стр. 1060–1068.
www.rmj.ru

Выбор антибактериальной терапии при инфекциях респираторного тракта у детей



Сорокина Е., Белов В.
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России,
г. Москва

Представлены основные принципы назначения антибактериальной терапии при инфекционной патологии верхних и нижних дыхательных путей у детей. Детально обсуждаются преимущества и фармакологические особенности антибиотиков группы макролидов.

Заболевания инфекционной природы занимают ведущее место в структуре патологии верхних и нижних дыхательных путей у детей. Поэтому столь актуальна проблема эффективности и безопасности антибактериальной терапии. Большинство пациентов с неосложненными респираторными инфекциями лечатся в амбулаторных условиях, и от правильного выбора антибиотика уже при первом обращении пациента к врачу во многом зависит результат лечения.

В раннем детском возрасте чрезвычайно распространены такие инфекции ЛОР-органов, как тонзиллофарингит, синусит, средний отит. В качестве их возбудителей чаще всего выступают *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, несколько реже – *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (β -гемолитический стрептококк группы А – БГСА), *Staphylococcus aureus* [5, 9]. В последнее время активно обсуждается этиологическое значение хламидий и микоплазм.

Инфекции ЛОР-органов, как правило, возникают как осложнение острой респираторно-вирусной инфекции и имеют с ней общие особенности: частое рецидивирование, вероятность перехода процесса на близлежащие органы и ткани (орбита, мозговые оболочки, клетчаточные пространства шеи и т.д.). Довольно часто заболевания протекают агрессивно, возникая внезапно, после, казалось бы, излеченной общей инфекции. Высока степень интоксикации, вызванной быстро образующимся гнойным экссудатом [7]. БГСА-тонзиллит опасен развитием тяжелых осложнений, которые подразделяются на ранние инфекционные, проявляющиеся в первые дни заболевания (паратонзиллярный абсцесс, лимфаденит, гнойные средний отит и синусит), и поздние неинфекционные, развивающиеся через несколько недель после обострения хронического тонзиллита или ангины (гломерулонефрит, ревматическая лихорадка, ревматизм и др.).

Весьма осложняют течение и полное излечение синусита, среднего отита и обострение хронического тонзиллита особенности анатомического расположения органов, на которые распространяется воспалительный процесс. Он охватывает узкие, часто вообще замкнутые полости (околоносовые пазухи, барабанная полость, крипты миндалин), отток экссудата из которых, как правило, затруднен в силу сопутствующего отека и инфильтрации (например, слуховой – евстахиевой трубы).

Наиболее частые инфекционные заболевания нижних дыхательных путей – бронхиты и пневмонии. В настоящее время практически значимо разделение острых бронхитов и пневмоний в зависимости от условий их возникновения на внебольничные и внутрибольничные, что позволяет определить круг возможных возбудителей. Кроме того, в зависимости от характера клинических проявлений среди внебольничных инфекций принято выявлять ти-

пичные и атипичные бронхиты и пневмонии [1, 3, 11].

Для типичных инфекций нижних дыхательных путей характерно острое начало с выраженной лихорадочной реакцией, интоксикацией, кашлем, характерными физикальными изменениями. Типичные респираторные бактериальные инфекции чаще всего вызываются пневмококком (*S. pneumoniae*), гемофильной палочкой (*H. influenzae*), *M. catarrhalis*, стафилококком [1, 8].

Атипичным заболеваниям нижних дыхательных путей свойственны подострое малосимптомное начало с нормальной или субфебрильной температурой, отсутствие интоксикации, конъюнктивит (приблизительно в половине случаев), сухой навязчивый коклюшеподобный кашель, обильные крепитирующие хрипы в легких. Возбудителями атипичных внебольничных бронхитов и пневмоний чаще всего являются микоплазмы и хламидии. По данным отечественных и зарубежных авторов, этиологическая значимость внутриклеточных возбудителей (хламидий, микоплазм, легионелл) в последнее десятилетие возросла до 25–40%, особенно у детей до 1 года и после 10 лет. Внутриклеточные возбудители в большинстве случаев нечувствительны к традиционным антибиотикам, используемым в терапии инфекций нижних дыхательных путей [3, 8, 16].

Рациональный выбор антибиотиков для лечения бактериальных инфекций дыхательных путей сложен, так как на начальном этапе он всегда проводится эмпирически. Учитывая измене-

ния в структуре возбудителей и их свойствах, в настоящее время нельзя рассчитывать на хороший эффект монотерапии пенициллином или его производными. Эмпирическая антибиотикотерапия респираторных инфекций у детей в большинстве случаев может быть успешной при использовании цефалоспоринов I–II поколения, однако эти препараты неэффективны в отношении атипичных микроорганизмов. В связи с этим возобновился интерес клиницистов к макролидным антибиотикам при терапии инфекций дыхательных путей [4, 15, 18]. Высокая эффективность макролидов связана, во-первых, со спектром их антимикробной активности, включающим в себя большинство респираторных патогенов, во-вторых, со способностью создавать в очагах воспаления высокие концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, в-третьих, с активностью в отношении атипичных возбудителей. Кроме того, макролиды не разрушаются β-лактамазами, вырабатываемыми некоторыми причинно-значимыми микроорганизмами (моракселла, гемофильная палочка). Практически ценно и то, что макролиды относятся к препаратам с минимальным количеством нежелательных реакций [10]. Они высокоэффективны при пероральном применении, что особенно важно учитывать при лечении детей. Новые макролиды лишены недостатков, присущих эритромицину. Они обладают удовлетворительными вкусовыми качествами, особенно детские формы (суспензии и саше), реже вызывают по-

бочные реакции, имеют лучшие фармакокинетические параметры, что позволяет принимать их 1–2 раза в сутки коротким курсом.

В клинической практике 14-членные макролиды начали использовать в начале 1950-х годов. Первый представитель этой группы антибиотиков – эритромицин – был получен Ваксманом в 1952 г. Широкое применение эритромицина быстро привело к появлению эритромицинустойчивых штаммов стафилококка, что в сочетании с сообщениями о его плохой биодоступности из-за инактивации в кислой среде желудка обусловило снижение интереса врачей к этому препарату. «Возрождение» макролидов произошло в 1970–1980-х годах после открытия таких патогенов, как микоплазмы, хламидии, легионеллы, кампилобактеры, и увеличения числа штаммов микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы, что привело к снижению активности «традиционных» пенициллинов. Это послужило стимулом к созданию новых макролидных антибиотиков с улучшенными микробиологическими и фармакокинетическими параметрами [6].

В настоящее время известно более 20 макролидных антибиотиков. Основу химической структуры этих препаратов составляет макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода и соединенное с различными сахарами.

Макролидные антибиотики делятся на несколько групп в зависимости от способов получения и количества атомов углерода в лактонном кольце (табл. 1).

Таблица 1. Классификация макролидов [3, 10]

Происхождение	Макролиды		
	14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
Природные	Эритромицин, олеандомицин	–	Спирамицин, джозамицин, китазамицин, мидекамицин
Полусинтетические	Рокситромицин, кларитромицин, диритромицин, флуритромицин, даверцин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат, рокитамицин

Механизм действия. Макролидные антибиотики в клетках чувствительных микроорганизмов связываются с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы. При этом необратимо ингибируется процесс элонгации полипептидной цепи, что приводит к нарушению синтеза белка, необходимого для деления бактериальной клетки [10, 16]. Таким образом, макролиды относятся к бактериостатическим препаратам, высокоэффективным в отношении быстрорастущих микроорганизмов. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и (особенно) по отношению к микроорганизмам в фазе роста эти антибиотики могут оказывать бактерицидное действие. Такое действие макролиды проявляют, как правило, в отношении пневмококка и БГСА [10, 17].

В последние годы с помощью рентгеноструктурного анализа получены структуры комплексов некоторых 14-, 15- и 16-членных макролидных антибиотиков и их

участков связывания с бактериальными рибосомными субъединицами. Показано, что макролиды, обладающие лучшей разветвленной олигосахаридной структурой (например, спирамицин) более направленно взаимодействуют с активным центром 50S рибосомной субъединицы. Причем 16-членный макролид спирамицин в участке связывания с активным центром 50S-субъединицы образует стабильные химические связи в отличие от 14- и 15-членных макролидов, что может указывать на более продолжительное взаимодействие молекулы макролида и 50S рибосомной бактериальной субъединицы [13]. Для всех макролидов характерно наличие постантибиотического эффекта, выражающегося в продолжение подавления роста бактерий при прекращении приема антибиотика, что имеет большое клиническое значение. Ввиду образования химических связей спирамицина с активным центром 50S-субъединицы бактерий продолжительность постантибиотического эффекта спирами-

цина в отношении пневмококка является наивысшей по сравнению с другими макролидами [9, 10].

Макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (рН 5,5–8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки [6, 10]. Кроме того, молекулы макролидов имеют значительную массу, что позволяет им легко проникать сквозь крупноячеистую клеточную стенку грамположительных бактерий. Устойчивость к макролидам грамотрицательных бактерий связана, вероятно, с непроницаемостью наружной клеточной мембраны для этих соединений. Эти особенности и определяют в общих чертах спектр активности антибиотиков-макролидов. Исключение составляет азитромицин, который активен в отношении грамотрицательных палочек, особенно *Haemophilus spp.* [2, 14].

Антибактериальная активность. Спектр анти-микробной активности ма-

Таблица 2. Дозы макролидов, применяемые у детей при респираторных инфекциях (цит. по [1])

Препарат	Суточная доза при приеме внутрь		Кратность приема	Суточная доза при парентеральном введении		Путь введения, кратность
	1 мес. – 12 лет	>12 лет		1 мес. – 12 лет	>12 лет	
Азитромицин	3-дневный курс: 10 мг/кг/сут. или 5-дневный курс: 10 мг/кг в 1-й день, затем – по 5 мг/кг	0,5 г/сут. 0,5 г/сут. в 1-й день, затем – по 0,25 г/сут.	В 1 прием	–	–	–
Джозамицин	30–50 мг/кг/сут.		В 3 приема	–	–	–
Кларитромицин	15 мг/кг/сут.	0,5–1,0 г/сут.	В 2 приема	–	1,0 г/сут.	Внутривенно в 2 введения
Мидекамицин	30–50 мг/кг/сут.	1,2 г/сут.	В 3 приема	–	–	–
Рокситромицин	5–8 мг/кг/сут.	0,3 г/сут.	В 2 приема	–	–	–
Спирамицин	150 000 ЕД/кг/сут.	1,5–3,0 млн. ЕД/сут.	В 2–3 приема			
Эритромицин	40–50 мг/кг/сут.	1–2 г/сут.	В 3–4 приема натощак	40–50 мг/кг/сут.	2–4 г/сут.	Внутривенно в 3–4 введения

кролидов включает в себя грамположительные кокки (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, включая пенициллинрезистентные штаммы), грамположительные палочки (*Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*), грамотрицательные кокки (*M. catarrhalis*), грамотрицательные палочки (*Bordetella pertussis*, *Legionella spp.*). Хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и спирохеты высокочувствительны к макролидам. Подчеркнем, что ни один из новых макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем макролидам [3, 9, 15, 17].

Все макролиды, сходные в целом по спектру и выраженности антимикробного действия с эритромицином, все же обладают некоторыми особенностями. Так, кларитромицин более, чем другие макролиды, эффективен в отношении стрептококков, золотистого стафилококка, легионелл, хламидий и *Helicobacter pylori*. Основной метаболит кларитромицина – 14-гидрокси-кларитромицин – также обладает антимикробной активностью, синергидной с основным препаратом, что объясняет его эффективность в отношении гемофильной палочки. Однако по активности

против гемофильной палочки кларитромицин значительно уступает азитромицину. Азитромицин – единственный антибиотик-макролид, имеющий клинически значимую активность в отношении *H. influenzae* (включая ампициллинрезистентные штаммы). Он также превосходит другие макролиды по действию на *M. catarrhalis*, *Neisseria spp.* [10, 14, 17]. Спирамицин (Ровамицин®) активен в отношении ряда пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам, действует на токсоплазмы. Мидекамицин несколько сильнее других макролидов действует на *C. diphtheriae* [10].

Резистентность к макролидам. Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладает природной устойчивостью к макролидам [16]. Приобретенная резистентность к макролидам может быть обусловлена 3 факторами. Первый и наиболее распространенный – модификация клетки-мишени (рибосомальной 50S-субъединицы) путем метилирования аденина с использованием в качестве катализаторов особых ферментов – метилаз. В результате способность макролидов связываться с рибосомами нарушается, и препарат перестает действовать. Этот вид резистентности является перекрестным у 14- и 15-членных макролидов, линкоса-

мидов, стрептограминов, хлорамфеникола и не является перекрестным с 16-членными макролидами. Второй механизм резистентности к макролидам – активный выброс антибиотика (эффлюкс) белками цитоплазматической мембраны бактерий. Оба механизма резистентности характерны для *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*. Третий механизм резистентности заключается в инактивации макролидов посредством ферментативного расщепления лактонного кольца эстеразами или фосфотрансферазами бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [10, 16].

Фармакокинетика макролидов. После приема внутрь антибиотика-макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты. Наиболее чувствительны к соляной кислоте эритромицин и олеандомицин, наименее – кларитромицин. Основное всасывание макролидов происходит в тонком кишечнике. Из макролидов эритромицин имеет самую низкую и нестабильную биодоступность (от 30 до 65%), причем она значительно снижается в присутствии пищи. Более стабильна биодоступность спирамицина (Ровамицина®) – 30–40%, рокситромицина – 30–40%, кларитромицина – 50–55%, азитромицина – 35–40% [9]. Применение препаратов в виде капсул или гранул с

Таблица 3. Дозировка спирамицина при респираторных инфекциях у детей

Масса тела, кг	Дозировка	
	из расчета 150 тыс. МЕ/кг (средняя суточная доза)	из расчета 300 тыс. МЕ/кг (максимальная суточная доза)
20	1,5 млн. МЕ (1 табл.) 2 раза в день	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 2 раза в день
30	1,5 млн. МЕ (1 табл.) 3 раза в день	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день
40	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 2 раза в день	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день
50	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день
60	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день	1,5 млн. МЕ (2 табл.) 3 раза в день

Примечание. Для пациентов с нормальной функцией почек: у детей от 6–18 лет следует применять таблетки только по 1,5 млн. МЕ. У детей старше 6 лет суточная доза составляет от 150–300 тыс. МЕ/кг, которая делится на 2–3 приема до 6–9 млн. МЕ. Максимальная суточная доза у детей составляет 300 тыс. МЕ/кг, но в случае массы тела ребенка >30 кг она не должна превышать 9 млн. МЕ (инструкция по применению лекарственного препарата Ровамицин®).

энтерорастворимым покрытием, а также прием антибиотиков за 1 ч. до или через 2–3 ч. после еды существенно повышают их биодоступность.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы. Наибольшая степень связывания с белками отмечена у рокситромицина (92–96%). Из известных макролидных антибиотиков степень связывания с белками крови у спирамицина наименьшая (10–18%), что приводит к достаточно высоким пиковым концентрациям антибиотика в крови пациентов и, возможно, большей доступности несвязанного антибиотика для ингибирования инфекции [9, 10].

Важная фармакокинетическая особенность макролидов – наличие 2 пиков концентрации в крови [16]. Феномен 2-го пика обусловлен всасыванием в кишечнике части препарата, первично депонированного в желчном пузыре. У эритромицина величина 2-го сывороточного пика может превышать величину 1-го. При использовании азитромицина параллельно со 2-м пиком в сыворотке крови наблюдается повторный подъем концентрации препарата в других биологических жидкостях, например в лимфе.

Поскольку 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 и аминогликозиды. Несомненное достоинство макролидов – их способность создавать высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие таковые в сыворотке крови. Так, концентрация эритромицина в тканях в 5–10 раз выше, чем в сыворотке крови. Тканевые концентрации джозамицина, кларитромицина, азитромицина в 10–100 раз выше

плазменных, что обуславливает наибольшую эффективность этих препаратов против внутриклеточных возбудителей. Наиболее интенсивно макролиды накапливаются в миндалинах, лимфатических узлах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхиальном секрете, плевральной жидкости, органах малого таза. Концентрации антибиотиков, создаваемые в легочной паренхиме, бронхах, бронхиальном секрете, во много раз превышают МПК для чувствительных микроорганизмов. Высокая тропность макролидов к легочной ткани обуславливает их эффективность в терапии бронхолегочных заболеваний [3, 16].

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают в различные клетки – гранулоциты, моноциты, альвеолярные макрофаги, фибробласты – и создают в них высокие концентрации. Это имеет существенное значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенными микроорганизмами, – легионеллами, микоплазмами, хламидиями. Кларитромицин, джозамицин, азитромицин способны проникать в фагоцитирующие клетки и транспортироваться в очаг воспаления. Их концентрации в тканях длительно сохраняются на терапевтическом уровне вследствие медленного их высвобождения из клеток. Установлено, что эти препараты обладают также иммуностимулирующими свойствами. В частности, они повышают фагоцитарную активность и дегрануляцию фагоцитов, активность Т-киллеров [16], что дает дополнительный эффект при лечении инфекций дыхательных путей.

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P450 с образованием активных (например, 14-гидрокси-кларитромицин) и неактивных метаболитов. Ме-

таболиты выделяются преимущественно через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и почки. Метаболизм макролидных антибиотиков может существенно нарушаться при ферментопатиях, гепатитах, циррозе и других заболеваниях печени [9, 16].

Лекарственные взаимодействия. В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики связываются с цитохромом P450 и могут тормозить таким образом метаболизм других лекарственных препаратов, повышая их концентрацию в крови и риск развития нежелательных реакций [11]. Наиболее сильным ингибитором является эритромицин. Другие препараты по силе связывания с цитохромом P450 можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > джозамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин [15]. Использование макролидов совместно с теofilлином, варфарином, карбамазепином может привести к развитию побочных реакций последних. Антигистаминные препараты астемизол и терфенадин, прокинетики цизаприд противопоказаны больным, принимающим эритромицин и кларитромицин, из-за высокого риска развития тяжелых нарушений сердечного ритма. Биодоступность дигоксина на фоне приема эритромицина может возрастать в связи с уменьшением инактивации дигоксина кишечной микрофлорой. При совместном применении эритромицина и ловастатина отмечены случаи миопатий. Азитромицин не рекомендуется применять одновременно с антацидами, так как это значительно снижает его биодоступность [6].

Побочные действия. Все препараты группы макролидов малотоксичны. Наиболее типичны для этих антибиотиков реакции со стороны ЖКТ в виде тошноты, рвоты, болей в эпигастрии, диареи (прокинетики, мотилиноподобное действие). Подоб-

ные реакции отмечаются у 20–30% пациентов, принимающих эритромицин. У части пациентов (2–4%) наблюдается преходящее повышение уровней печеночных трансаминаз, в редких случаях (при длительном применении препаратов) возможно развитие холестатического гепатита [6, 8]. 14-членные макролиды, особенно эритромицин, вызывают более частые и тяжелые нежелательные реакции и чаще вступают в лекарственные взаимодействия с другими препаратами, чем 16-членные макролиды [10]. При внутривенном введении макролидов возможно развитие флебитов и тромбофлебитов [9].

Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается редко. Эти препараты не вступают в перекрестные аллергические реакции с β -лактамами, что позволяет использовать их у

пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины.

Низкая токсичность макролидов позволяет применять их в педиатрии для лечения детей всех возрастных групп.

Антимикробный спектр макролидов обуславливает их широкое назначение при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей. Они эффективны у 80–90% больных с бронхитами и внебольничными пневмониями. Макролиды являются препаратами выбора при инфекции дыхательных путей у больных с непереносимостью β -лактамов антибиотиков.

Дозы макролидов для различных категорий пациентов при инфекциях дыхательных путей представлены в табл. 2, 3.

Учитывая высокую активность современных макролидов в отношении основных респираторных патогенов, их следует на-

значать в амбулаторной практике при инфекциях ЛОР-органов, легком течении пневмонии у детей, а также при подозрении на атипичную этиологию процесса (микоплазменную, хламидийную, легионеллезную).

Таким образом, современные макролидные антибиотики высокоэффективны у детей с внебольничными бактериальными инфекциями дыхательных путей. Эти препараты можно использовать в качестве альтернативных при неэффективности или непереносимости β -лактамов антибиотиков в терапии типичных бронхитов и пневмоний. Вместе с тем макролиды являются препаратами 1-го ряда при лечении атипичных инфекций. Широкое использование макролидов при инфекциях дыхательных путей у детей доказало их высокую эффективность и безопасность. ■

Список литературы

1. Антибактериальная терапия пневмоний у детей: пособие для врачей/под ред. Л.С. Страчунского. М., 2000. 23 с.
2. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей / пер. с англ. М. СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000. 192 с.
3. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания: руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 176 с.
4. Буданов С.В. Азитромицин (сумамед) – основные свойства и особенности применения в терапии внебольничной пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. 2000; 10: 28–37.
5. Крюков А.И., Лучшева Ю.В., Баландин А.В. и др. Рациональная антибиотикотерапия при ангине и хроническом тонзиллите // Oonsilium medicum. 2005; 4: 297–300.
6. Макролиды/под ред. А.М. Попковой, А.Л. Верткина, С.В. Колобова. М.: Диалог-МГУ, 2000. 108 с.
7. Плужников М.С. и др. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. СПб.: Диалог, 2005. 206 с.
8. Самсыгина Г.А. Клиническая эффективность некоторых макролидных антибиотиков при острой инфекции нижних отделов дыхательных путей у детей // Инфекции и антимикробная терапия. 2000; 2(2): 40–41.
9. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2002. 381 с.
10. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
11. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М.: НЬЮДИАМЕД-АО, 1997. 148 с.
12. Jacobs R. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19(9): 938–943.
13. Hansen J., Ippolito J., Ban N. et al. The structures of four macrolide antibiotics bound to the large ribosomal subunit // *Mol. Cell.* 2002; 10(1): 117–128.
14. Langtry H., Balfour J. Azithromycin. A review of its use in paediatric infectious diseases // *Drugs.* 1998; 56(2): 97–273.
15. Long S., Pickering L., Prober C. (Eds.) Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York, 1997. 1689 p.
16. Neu H., Young L., Acar J.F. (Eds.) New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice. New York, etc., 1995. 533 p.
17. Soepandi P., Mangunegoro H., Yunus F., et al. The pattern of microorganisms and the efficacy of new macrolide in acute lower respiratory tract infections // *Respirology.* 1998; 3(2): 7–113.
18. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A. et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18(2): 98–104.

Впервые опубликовано в журнале «Врач», 1/2012, стр. 56–60.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства РОВАМИЦИН®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 22.04.2013 г. №384

Торговое название

Ровамицин®

Международное непатентованное название

Спирамицин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,

вспомогательные вещества: кремний коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая,

состав оболочки: титана диоксид (E171), макрогол 6000, гипромеллоза

Описание

- Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне
- Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин. Макролиды. Спирамицин
Код АТХ J01FA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3.3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень вы-



сокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках. Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах). В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

Выведение

- с мочой: 10% принятой дозы.

- выведение с желчью очень высокое: концентрации в 15-40 раз выше, чем концентрации в плазме.

- существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

Фармакодинамика

Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены далее:
 $S \leq 1$ мкг/л и $R > 4$ мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii* *in vitro* и *in vivo*.

* Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических исследований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
 - без факторов риска
 - без тяжелых клинических симптомов
 - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию.

При наличии подозрения на атипичную пневмонию, использование макролидов уместно независимо от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эритразма

- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Пациентам с нормальной почечной функцией:

Взрослые: внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

Дети старше 6 лет: 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

Профилактика менингококкового менингита: для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

Пациентам с почечной недостаточностью:

Корректировка дозы не требуется.

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

Редко

- преходящая парестезия

Очень редко

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»).

Противопоказания

повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата период лактации

Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которое необходимо принимать во внимание:

- Леводопа (в сочетании с карбидопой):

ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, помимо факторов риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано в связи с риском случайного удушья.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

Беременность и период лактации

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

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

Не влияет.

Передозировка

Симптомы: не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченых высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию).

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется симптоматическое лечение.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Франция, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Патогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей и современные возможности неотложной терапии



Охотникова Е.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей уже в течение многих лет привлекает пристальное внимание как исследователей, так и практических врачей, что связано с широкой распространенностью и гетерогенностью его развития, а потому – трудностями дифференциальной диагностики [10]. Особую сложность представляет дифференциация различных проявлений нарушения проходимости дыхательных путей у детей раннего возраста в связи с высокой частотой развития БОС в качестве главного синдрома, вторичного синдрома и даже ятрогении. Бронхиальная астма (БА) и различная острая бронхообструктивная патология – обструктивный бронхит (ОБ), бронхиолит, острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ – ложный круп), коклюш – заболевания, при которых нарушение проходимости дыхательных путей, прежде всего бронхов, является главным проявлением. Выявление и лечение БОС – ключевой момент в диагностических и терапевтических алгоритмах этих заболеваний [20].

Термин «бронхообструкция» обозначает патологическое состояние, возникающее вследствие нарушения проходимости бронхов с последующим нарастанием сопротивления потоку воздуха во время вентиляции и характеризующееся эпизодами одышки в результате бронхоконстрикции, воспалительной инфильтрации, гиперсекреции и дискринии подслизистых желез, отека и гиперплазии слизистой оболочки дыхательных путей, в частности бронхов [17, 22]. С биологической точки зрения бронхообструкция имеет защитно-приспособительный характер, препятствуя проникновению различных ино-

родных агентов, в том числе инфекционных патогенов и аллергенов, в альвеолы, таким образом предотвращая развитие пневмонии, а потому является универсальным механизмом защиты дыхательных путей, осуществляемой посредством воспаления, гиперсекреции слизи, мукоцилиарного транспорта, кашля и даже бронхоспазма.

Патогенез

При формировании БОС развивается воспаление дыхательных путей с участием эпителиальных и эндотелиальных клеток, гранулоцитов, макрофагов, моноцитов, может быть Т-клеточная акти-

вация в ответ на инфекционный антиген или аллерген. В результате воспаления формируется нарушение геометрии мелких бронхов за счет утолщения стенки, закрытия просвета слизью и клеточным детритом, увеличения высвобождения провоспалительных цитокинов, повышения бронхиальной гиперчувствительности, нарушения нейрорегуляторных механизмов в связи с парасимпатической гиперреактивностью [7].

Нарушение мукоцилиарного клиренса (процесса очищения дыхательных путей) происходит как при избыточном образовании мокроты, так и при недостаточном,



Рисунок. Участие различных факторов в патогенезе бронхиальной обструкции у детей.

что приводит к застою мокроты, в результате чего страдает дренажная функция бронхов и нарушается вентиляционная функция легких, снижается эффективность защитных механизмов – мукоцилиарного транспорта и кашля, нарастает колонизация бронхов патогенной микрофлорой. Нарушение транспорта мокроты приводит к поддержанию и прогрессии воспаления и бронхообструкции (рисунок) [16].

Одним из клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей является кашель. В формировании кашлевого рефлекса участвуют [16]:

- ❖ кашлевые рецепторы, расположенные по ходу гортани, трахеи, бронхов, плевры, слухового прохода, полости носа, околоносовых пазух, глотки, перикарда, диафрагмы, желудка;
- ❖ афферентные нервы;
- ❖ кашлевого центр, расположенный в продолговатом мозге;
- ❖ эфферентные нервы;
- ❖ дыхательные мышцы.

У детей раннего возраста в

силу морфофункциональных особенностей кашлевой рефлекс несовершенен.

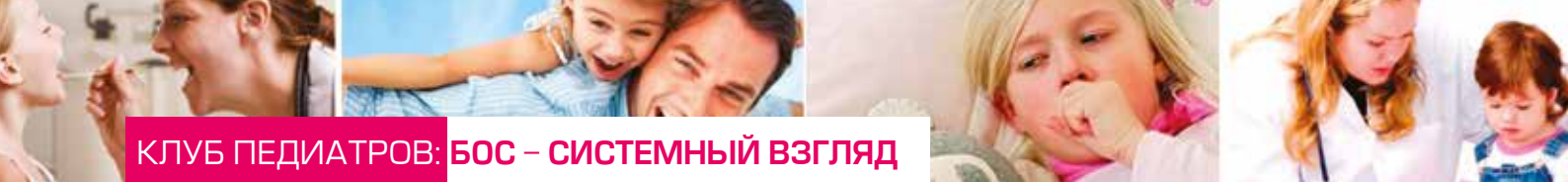
Поэтому при инфекциях дыхательных путей у новорожденных и детей первых месяцев жизни кашель часто отсутствует. Кроме того, он может провоцировать отказ от еды, срыгивания и рвоту. В ряде случаев кашель не выполняет дренажной функции [16].

Клинически степень нарушения проходимости бронхов при различной патологии зависит от соотношения отдельных компонентов бронхообструкции, наличия генетически обусловленной гиперреактивности бронхов, особенностей причинных факторов и воспаления. Важнейшими патофизиологическими компонентами острого БОС у детей являются отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция слизи и бронхоспазм. При затяжном характере БОС развивается гиперплазия слизистой оболочки, а при хроническом воспалении, типичном для БА и бронхолегочной дисплазии (БЛД), постепенно формируются явления фиброза и склероза, что свидетельствует о структурной пе-

рестройке бронхов (ремодуляции) [7, 13].

Чаще всего и клинически ярко БОС проявляется у детей первых лет жизни, что обусловлено морфофункциональными особенностями органов дыхания: узостью дыхательных путей, недостаточной эластичностью легких, мягкостью хрящей бронхиального дерева, недостаточной ригидностью грудной клетки, склонностью к развитию отеков, гиперсекрецией вязкой слизи, слабым развитием гладких мышц бронхов [13, 16].

Особое место в формировании повышенной бронхореактивности и развитии БОС занимают нейро-рефлекторные механизмы, основой которых является функционирование вегетативной нервной системы. Вегетативные эффекты у детей раннего возраста различно представлены в разных органах, склонны к генерализации, очень лабильны, быстро переходят из одной системы в другую [7]. У здоровых детей грудного возраста преобладает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония), что обуславливает сужение бронхов,



вазодилатацию, потоотделение, перистальтику и повышение тонуса органов пищеварения, что проявляется пастозностью, развитием отеков и гиперпродукцией густого секрета, гастроэзофагеальным рефлексом, дискинезией кишечника, способствующих развитию БОС. В условиях ваготонии нарушается нормальный баланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией с вовлечением различных рецепторов. Эта дисфункция может привести к развитию рефлекторного бронхоспазма и гиперреактивности бронхов, влекущих формирование неаллергических механизмов БА.

β_2 -Адренергические рецепторы обильно представлены в дыхательных путях и присутствуют на гладкомышечных клетках, эпителиоцитах, клетках подслизистых желез, многочисленных клетках воспаления, в альвеолах и пресинаптических нервах [3]. Функция β_2 -адренорецептора зависит от соединения с Gs-белком, стимулируемого аденилатциклазой, повышающей уровень циклического аденозинмонофосфата в клетке, высокое содержание которого, кроме расслабления гладких мышц бронхов, подавляет выброс медиаторов реакции гиперчувствительности немедленного типа из клеток воспаления (прежде всего, из тучных), что важно для детей с атопией. После этого чувствительность β -адренорецептора к дальнейшей стимуляции снижается.

Другая группа рецепторов – мускариновые (холинергические). Из 5 их типов в легких присутствуют M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы. Тонус мышц бронхов определяется преимущественно парасимпатической (холинергической) иннервацией (ваготония) и значительно усилен при БА. Нейротрансмиттер ацетилхолин, освобождающийся в нервных окончаниях через холинергические рецепторы, приводит к сокращению гладких мышц и усиливает секрецию подслизистых желез. Триггеры обострения процесса (гистамин, холодный воздух, физическая нагрузка) иницииру-

ют обструкцию прямым воздействием на рецепторы и активацию холинергического пути, усиливая гиперреактивность бронхов. Гладкомышечные клетки способны продуцировать интерлейкины, фактор роста и провоспалительные цитокины, которые могут инициировать, провоцировать или поддерживать воспаление. В ответ на сенсibilизацию в гладкомышечных клетках выделяется γ -интерферон, способный взаимодействовать с M_2 -рецептором, ингибируя его функцию, что в последующем ведет к увеличению выделения ацетилхолина [3].

Таким образом, анатомо-физиологические особенности органов дыхания и вегетативной ориентации детей раннего возраста обуславливают значительную частоту БОС и характерные особенности его клинических проявлений. Так, ведущим в развитии нарушения проходимости бронхов при ОБ является выраженный отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция вязкой слизи, в отличие от БА, при которой основой нарушения бронхиальной проходимости является бронхоспазм [7]. Вместе с тем, свойственное маленьким детям слабое развитие гладких мышц бронхов придает обострению БА ярко выраженную «бронхолитическую» окраску, обусловленную гиперпродукцией вязкого секрета. Это маскирует реальную сущность заболевания и затрудняет дифференциальную диагностику с ОБ, хотя у некоторых детей уже на первом году жизни формируются типичные признаки бронхоспазма как главного компонента бронхообструкции [7].

Роль острой респираторной вирусной инфекции в индуцировании и провоцировании БОС

По данным Станции скорой медицинской помощи г. Екатеринбург (Россия), каждый 5-й вызов педиатрической бригады в связи с болезнями органов дыхания осуществляется по поводу острой

обструкции дыхательных путей [9, 20, 21]. Из всех детей с БОС 22% составили больные с обострением БА на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Среди госпитализированных детей БОС, ассоциированный с ОРВИ, отмечен в 73% случаев, у 21% больных он развился на фоне коклюша, у 3% детей его причиной была тимомегалия, дети с цитомегаловирусной инфекцией и БЛД составили 2% и 1% соответственно, что подтверждает ведущую роль респираторных инфекций в возникновении БОС у детей. Значение вирусных патогенов в развитии БА и провокации ее обострений уже давно доказано, что характерно для детей всех возрастных групп, но наиболее велико их влияние на формирование БОС, особенно БА у детей раннего возраста. Вирус-индуцированное повреждение эпителия способствует проникновению аллергенов и ирритантов, других вирусов и патогенов. Особое значение респираторные вирусы имеют в развитии дисфункции нервной регуляции тонуса гладких мышц бронхов в сторону преобладания ваготонии. Вирусы вступают в контакт с нервными окончаниями, повреждают M_2 -рецепторы, влияют на метаболизм нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А), тем самым повышают холинергическую чувствительность нервных волокон и формируют гиперреактивность дыхательных путей (рис. 1). Кроме того, повышенная невральная активность приводит к выбросу гистамина тучными клетками. С учетом недостаточной плотности β_2 -рецепторов и преобладающей активности М-холинорецепторов у детей первых месяцев и лет жизни при СБО необходим дифференцированный подход к назначению бронхолитиков [21].

Чаще всего в детской практике встречаются варианты БОС, обусловленные инфекционными (ОБ, бронхиолит, хронический бронхит, респираторные микоплазмоз и хламидиоз, коклюш) и аллергическими (БА, поллиноз,



миграционная стадия аскаридоза и токсокароза, аллергическая реакция на медикаменты – аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы АПФ, блокаторы β -адренорецепторов и др.) факторами.

БОС инфекционного и аллергического генеза в раннем возрасте нередко приходится дифференцировать с различной патологией [7, 8, 13]:

- ❖ врожденная патология бронхолегочного аппарата;
- ❖ наследственные и врожденные заболевания (муковисцидоз, БЛД, дефицит α_1 -антитрипсина, первичные иммунодефициты, синдромы «неподвижных ресничек» и Картагенера, идиопатический легочный гемосидероз и фиброзирующий альвеолит);
- ❖ патология гастроэзофагеальной зоны;
- ❖ врожденные пороки сердца и магистральных сосудов, кардиомиопатии;
- ❖ патология периода новорожденности (аспирационный синдром);
- ❖ объемные образования в грудной клетке;
- ❖ другие состояния (синдром постназального стекания, инородное тело бронхов).

Осложнения БОС в связи с кашлем включают тошноту, рвоту, кровоизлияние в склеры, непроизвольное мочеиспускание, раздражительность, расстройства сна, растяжение межреберных мышц, аспирацию, ателектазы, эмфизему легких, легочную гипертензию, повышение давления в венах большого круга кровообращения, потерю сознания.

Лечение острой и обострения хронической бронхообструкции в идеале должно быть направлено на устранение их причины. Однако многочисленность заболеваний, проявляющихся развитием БОС, преобладающее единство механизмов его формирования при наиболее частых в

раннем детстве процессах, необходимость оказания неотложной помощи на различных ее этапах ставят перед врачами задачу разработки и внедрения единого подхода к лечению больных с обструкцией дыхательных путей. В клинической практике основной по значимости является патогенетическая терапия, включающая: применение бронхолитиков, противовоспалительных препаратов и мероприятий по улучшению и восстановлению дренажной функции бронхов. Тяжелое течение БОС требует проведения оксигенотерапии, а иногда – искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дети с тяжелым лечением БОС обязательно должны быть госпитализированы [3, 4, 11, 15, 23, 25].

Бронхолитическая терапия

Универсальными бронхолитиками являются симпатомиметики (β -агонисты), влияющие и на α -адренорецепторы, и на β -адренорецепторы дыхательных путей. Их принципиальное действие заключается в стимуляции β_2 -адренорецепторов гладких мышц, что приводит к бронходилатации. Препараты β -агонистов конкурируют за связь β_2 -рецептора с вырабатываемыми организмом катехоламинами, норадреналином и адреналином. Адреналин – первый синтетический β -агонист. Препараты этой группы в настоящее время используются достаточно редко, в основном – в неотложной помощи при анафилактических реакциях в связи с частым развитием побочных явлений [3]. Преимущественную активность в отношении β_2 -адренорецепторов проявляют селективные β_2 -агонисты короткого действия сальбутамол и фенотерол гидробромид. При ингаляции только 10–20% введенной их дозы достигает дистальных отделов бронхов и альвеол, при этом они не трансформируются в метаболиты с β -блокирующей активностью, в отличие от адре-

налина и изопреналина, но при чрезмерно частом применении селективных β_2 -агонистов возможно развитие тахикардии, тремора конечностей, головной боли. Максимальная плотность β -адренорецепторов определяется на уровне мелких и средних бронхов. Хотя β_2 -агонисты могут увеличивать мукоцилиарный клиренс, секрецию слизистых желез, продукцию сурфактанта и модулировать холинергическую нейротрансмиссию, все же эти эффекты выражены минимально в сравнении с их действием на гладкие мышцы [3]. Фенотерол ни в чем не уступает сальбутамолу, а по уровню безопасности, например, при беременности, оказался на ступень выше (группа В), тогда как сальбутамол оставался в группе С [1].

Холинолитик ипратропия бромид, блокируя М-холинорецепторы, ликвидирует влияние блуждающего нерва бронхосуживающего характера. Необходимо подчеркнуть, что часть его дозы оседает в полости рта и глотке, попадает в желудок и практически не всасывается из кишечника, поэтому он не оказывает системного холин-блокирующего действия [3]. Ипратропия бромид проявляет заметный эффект через 20–30 минут после ингаляции, при этом его действие более выражено на проксимальном участке дыхательного дерева. При недостаточном бронхолитическом эффекте β_2 -агонистов ингаляции ипратропия бромид, обладающего антихолинергическим действием, приводят к синергическому эффекту. Сочетание двух препаратов в одном ингаляторе, дополняющих друг друга как по влиянию на рецепторы дыхательных путей, так и на топографию расположения этих рецепторов и скорость наступления их действия, привело к созданию фиксированной комбинации фенотерола с ипратропиумом – препарата Беродуал [1].

Таким образом, Беродуал – комбинированный препарат, содержащий β_2 -агонист (фенотеро-

ла гидробромид) и холинолитик (ипратропия бромид), имеющие разные точки приложения и, соответственно, механизмы действия: фенотерол активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению образования цАМФ. Последний стимулирует работу кальциевого насоса, в результате чего снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит расширение бронхов. Фенотерол быстро (через 5–15 минут) расслабляет гладкие мышцы бронхов, преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей, и препятствует развитию бронхоспазма, обусловленного гистамином, метахолином, воздействием холодного воздуха и аллергенов. Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. Ипратропия бромид эффективно устраняет бронхоспазм, вызванный влиянием *nervus vagus*, уменьшает секрецию подслизистых желез, не

оказывает негативного влияния на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Такое сочетание не только потенцирует бронхолитическое действие с максимальным эффектом через 30–60 минут и увеличивает его длительность до 5–6 часов, но и позволяет снизить дозу β_2 -агониста, что уменьшает вероятность развития побочных реакций, в частности тахифилаксии, повышая уровень безопасности препарата [1, 3]. Особенностью Беродула является не только хорошая взаимная совместимость его компонентов в растворе для небулайзера, но и возможность применения в сочетании с современным муколитиком амброксом при приеме последнего внутрь, так и при небулизации в одном растворе [1]. Продолжительность ингаляции препарата составляет 5–10 минут, до полного прекращения распыления раствора. Дозы Беродуала представлены в таблице 1.

Анализ результатов 6 ран-

домизированных исследований [29] антихолинергической терапии бронхиальной обструкции в сравнении с применением плацебо у 321 ребенка первых 2 лет жизни (при исключении острых бронхолитов и хронических легочных заболеваний) показал, что сочетание ипратропия бромида и β_2 -агонистов уменьшает необходимость в дополнительном лечении в сравнении с монотерапией β_2 -агонистом, но не отличается по сатурации кислорода (SatO_2) и длительности госпитализации [25]. В группе детей, получавших терапию этой комбинацией, достигнута более значительная динамика устранения БОС за 24 часа в сравнении с плацебо, а родители отдавали предпочтение применению ипратропия бромида через небулайзер.

Беродуал в лечении БОС при ОРВИ у детей

Как правило, первый эпизод обструкции бронхов на фоне ОРВИ в 72% случаев развива-

Таблица 1. Способ применения и дозы препарата Беродуал (раствора для ингаляции с помощью небулайзера)* [5]

При остром приступе бронхиальной астмы Взрослые (включая людей пожилого возраста и детей старше 12 лет)	
Легкие и средней степени обострения	1 мл = 20 капель
Тяжелые	2,5 мл = 50 капель
Особо тяжелые	4 мл = 80 капель (максимальная доза) под наблюдением врача
Курсовое или длительное лечение	1–2 мл (20–40 капель до 4 раз в сутки)
У детей 6–12 лет	
Легкие и средней степени обострения	0,5–1 мл = 10–20 капель
Тяжелые	2 мл = 40 капель
Особо тяжелые	3 мл = 60 капель (максимальная доза) под наблюдением врача
У детей младше 6 лет (масса тела <22 кг) под наблюдением врача	
1 капля на 1 кг массы тела до 3 раз в сутки	10 капель – максимальная разовая доза 0,5 мл = 10 капель до 3 раз в сутки 1,5 мл = 30 капель – максимальная суточная доза
Рекомендованную дозу необходимо развести физиологическим раствором до конечного объема 3–4 мл и применить при помощи небулайзера до окончания раствора.	

Примечание: * – для получения более подробной информации перед применением препарата внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения.



ется у детей раннего возраста, чаще на первом году жизни [21]. Учитывая преобладание активности М-холинорецепторов над β_2 -рецепторами у детей грудного возраста, ингаляционное применение ипратропия бромида является приоритетным в сравнении с β_2 -агонистами короткого действия. У детей старше 1 года в качестве стартового препарата используется Беродуал [21].

У 28% детей первых 3 лет жизни кратность эпизодов БОС в анамнезе составляет от 3 до 8. Купирование БОС проводится небулизированным Беродуалом и при наличии атопического фенотипа у ребенка дополняется ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС – будесонид и флутиказона пропионат в небулах). Используется пошаговая тактика лечения небулизированными растворами лекарственных средств. В течение первого часа доза выбранного бронхолитического препарата повторяется дважды. При недостаточном клиническом эффекте ингаляции проводят повторно через 4 часа в комбинации с ИГКС [21].

Беродуал в лечении острого стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа) у детей

При оказании неотложной помощи детям с ложным крупом на догоспитальном и госпитальном этапах также рекомендуются ингаляции Беродуала через небулайзер, что в сравнении с обычными методами лечения значительно повышает эффективность терапии: потребность в парентеральном введении лекарств снижается в 4 раза, частота перевода больных в отделение реанимации – в 2,7 раза, сокращаются сроки пребывания больного в стационаре на 4–5 суток [21]. Использование Беродуала на этапе скорой медицинской помощи позволяет купировать явления ложного крупа у каждого 3-го госпитализированного ребенка, сократить длительность «стенотического» периода у детей с I и II степенью соответственно в 4 и 2 раза.

Беродуал в лечении БОС при коклюше у детей

Развитие гиперреактивности бронхов на фоне коклюша с клиническими проявлениями БОС отмечается более чем у 28% детей [19]. При этом в качестве бронхолитического средства часто используют зуфиллин. Поскольку основой бронхообструкции при коклюше является воспаление и индуцированный им бронхоспазм, появляются показания для бронхолитической и противовоспалительной терапии. Доказано, что использование раствора Беродуала для небулайзера способствует нормализации бронхиальной проходимости у детей с коклюшем, но не влияет на состояние гиперреактивности бронхов. Вместе с тем, его применение позволило сократить число парентеральных манипуляций у детей с легкой и среднетяжелой степенью бронхообструкции и ускорить ее купирование, уменьшить тяжесть приступов кашля, исключить необходимость проведения инфузионной терапии и сократить длительность спазматического периода болезни в 2 раза [19, 21].

Беродуал в лечении бронхоолита

Данные литературы свидетельствуют о неоднозначном отношении к вопросу применения β_2 -агонистов при остром бронхолите у детей [20]. В 5 клинических исследованиях, изучавших эффективность лечения больных острым бронхоолитом в амбулаторных условиях, не было установлено преимущество β_2 -агонистов в сравнении с плацебо в отношении снижения количества госпитализаций или улучшения физиологических параметров. Некоторые исследователи сообщают об ухудшении клинических и функциональных показателей у детей, госпитализированных по поводу бронхоолита, при использовании β_2 -агонистов. Поэтому при отсутствии клинического улучшения на фоне лечения β_2 -агонистами их дальнейшее использование

должно быть прекращено [25]. Вместе с тем, в качестве альтернативы монотерапии β_2 -агонистами можно применять Беродуал, имеющий известные преимущества в сравнении с β_2 -агонистами для купирования БОС, что позволит оптимизировать схему лечения бронхоолита [21].

Беродуал в неотложной помощи обострений бронхиальной астмы у детей

В документах GINA (Global Initiative for Asthma, 2003) [26] указано, что при использовании комбинации β_2 -агониста и холинолитика ипратропия бромидом снижается частота госпитализаций в связи с БА и более значительно увеличивается пиковая скорость выдоха и объема форсированного выдоха за первую секунду по сравнению с монотерапией β_2 -агонистом. По данным А.В. Царьковой и И.С. Лещенко, своевременное назначение Беродуала позволяет снизить потребность в госпитализации детей с обострением БА в 6,4 раза [20, 21]. При легком/среднетяжелом обострении ингаляции β_2 -агонистов короткого действия используют со спейсером большого объема с лицевой маской у детей раннего возраста (1 вдох каждые 15–30 секунд) или через небулайзер. При тяжелом приступе БА предпочтительна небулайзерная терапия. В том случае, когда больной получает плановую терапию и при этом сохраняется необходимость в дополнительном назначении ингаляционных β_2 -агонистов, чаще всего стоит вопрос о неадекватности проводимой терапии [30]. Их использование должно сводиться к минимуму, и назначать их следует по потребности как средство «скорой помощи», так как течение контролируемой БА, как правило, не требует их частого применения. Эффективность β_2 -агонистов часто приводит родителей и больных к ложному чувству улучшения, ведущего к прерыванию базисной противовоспалительной терапии.

Таблица 2. Медикаменты для ингаляционной терапии у новорожденных (методические рекомендации по лечению БЛД, М.В. Харченко, 2010, Россия) [18]

Группа	Препарат	Дозировка
β-агонисты	Сальбутамол, раствор для ингаляций	0,1–0,5 мг/кг каждые 6 часов через небулайзер
	Сальбутамол, аэрозоль для ингаляций дозированный	По 1 ингаляции (0,1 мг) каждые 6–8 часов
М-холиноблокатор	Ипратропия бромид, раствор для ингаляций	75–175 мкг каждые 6–8 часов через небулайзер
	Ипратропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированный	Ингаляции по 1 дозе (0,2 мг) каждые 6–8 часов
β-агонисты + М-холиноблокатор	Беродуал, раствор для ингаляций	50 мкг фенотерола, 25 мкг ипратропия бромида на 1 кг
	Беродуал, аэрозоль для ингаляций дозированный	Ингаляции по 1 дозе каждые 6–8 часов
Ингаляционные глюкокортикоиды	Будесонид (пульмикорт), раствор для ингаляций	400 мкг/сутки на 1–2 введения через небулайзер
	Беклометазон, аэрозоль для ингаляций дозированный	По 50 мкг 1–2 вдоха каждые 12 часов
	Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный	По 50 мкг 1–2 вдоха каждые 12 часов

Беродуал в терапии бронхолегочной дисплазии

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных детей, прежде всего – недоношенных, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы и фиброза и/или нарушением репликации легких [12]. БОС при БЛД обусловлен уменьшением диаметра бронхов, метаплазией эпителия бронхов, развитием облитерации бронхиол, гипертрофией и гиперплазией гладких мышц бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующим отеком и фиброзом интерстициальной ткани. Первичное за счет респираторных расстройств и ятрогенное в связи с ИВЛ с высокими концентрациями кислорода повреждение легких при БЛД сочетается с аутоповреж-

дением легочной ткани вследствие генерализованного воспаления с повышением в бронхоальвеолярном лаваже уровня противовоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1b (ИЛ), ИЛ-6 и ИЛ-8 и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) в сыворотке крови – в первые сутки жизни у детей, у которых в дальнейшем развилась БЛД [12]. Поскольку в первые недели жизни у недоношенного новорожденного гладкие мышцы бронхов и особенно бронхиол развиты очень слабо, ингаляции сальбутамола неэффективны, и в качестве бронхолитического средства можно использовать комбинированный препарат Беродуал, что отражено в методических рекомендациях, составленных для неонатологов России (табл. 2) [18].

Этапность оказания неотложной помощи при БОС у детей

В современном алгоритме неотложной терапии β₂-агонисты представляют первую линию терапии при остром БОС и обструкции бронхов при легкой, среднетяже-

лой и даже тяжелой БА, обеспечивая обратимость бронхоспазма [24, 27]. Ступенчатое лечение обострений астмы начинается с первой ступени, независимо от того, где лечится пациент – дома, у врача общей практики или в стационаре [6, 27]:

- ❖ ингаляции β₂-агонистами короткого действия (спейсер): 2–4 вдоха (эквивалентно 200 мкг сальбутамола) каждые 10–20 минут в течение 1 часа; при отсутствии улучшения – госпитализация [11];
- ❖ β₂-агонисты через небулайзер (могут повторяться каждые 20–30 минут) [27, 28];
- ❖ комбинация растворов β₂-агониста и ипратропия бромида (Беродуала): ингалируется через небулайзер каждые 20–30 минут [3, 10, 14, 27, 28];
- ❖ кислород для обеспечения нормальной оксигенации;
- ❖ пероральные/внутривенные глюкокортикостероиды: доза преднизолона – 1–2 мг/кг (обычно достаточно до 3



- дней лечения) [11, 27, 28];
- ❖ внутривенный β_2 -агонист: эффективным дополнением при «трудной» астме может быть введение салбутамола (вентилор) – 15 мкг/кг с последующей инфузией 0,2 мкг/кг/мин.;
 - ❖ теофиллин (эуфиллин) – препарат резерва, назначается в случае неэффективности всех упомянутых выше медикаментов, перорально в дозе 5–10 мг/кг в сутки за 4 приема, а при тяжелом БОС – внутривенно капельно в суточной дозе до 16–18 мг/кг за 4 введения [3, 10].

Противовоспалительная терапия

Противовоспалительная терапия острой обструкции дыхательных путей проводится ИГКС длительностью 3–4 недели с преимущественным использованием небулайзера. Дозирование ИГКС зависит от тяжести состояния и возраста больного: чаще назначают низкие и средние дозы. Дети после купирования обострения БА продолжают длительное лечение ИГКС уже в качестве базисной, контролирующей терапии [3, 11].

Улучшение дренажной функции дыхательных путей

Для снижения вязкости секрета и его эвакуации в комплексной терапии БОС применяются различные отхаркивающие средства, при выборе которых необходим индивидуальный подход.

Препараты, влияющие на кашель, можно разделить на противокашлевые и мукоактивные. В дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания чаще возникает сухой кашель, поэтому в это время показаны средства, стимулирующие секрецию; при непродуктивном кашле – средства, разжижающие мокроту; при появлении про-

дуктивного влажного – муко-регуляторы, нормализующие образование и состав секрета [2, 16]. Однако все противокашлевые препараты замедляют освобождение дыхательных путей от секрета, что требует крайне взвешенного подхода при их назначении. Они противопоказаны при всех состояниях, сопровождающихся обильной продукцией мокроты (острый бронхолит, альвеолит) и легочным кровотечением. При БОС они также противопоказаны [2]. Поскольку у детей, особенно раннего возраста, кашель обусловлен повышенной вязкостью секрета бронхов, нарушением «скольжения» мокроты по ним и недостаточной активностью мерцательного эпителия, основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля, поэтому препаратами выбора являются муко-регуляторы.

Выбор муколитической терапии определяется характером поражения респираторного тракта, кашля и возрастом ребенка. Так, у новорожденных тяжелое и осложненное течение респираторной патологии часто связано с дефицитом продукции и секреции сурфактанта. Учитывая то, что у детей раннего возраста одним из значимых компонентов обструкции бронхов является гиперсекреция вязкой слизи в дыхательных путях, привлекательным для лечения БОС является муко-регулятор амброксол гидрохлорид (лазолван), проявляющий как отхаркивающее, так и мукокинетическое действие, что делает его препаратом выбора в лечении БОС у детей. Особые свойства амброксола позволяют использовать его в детской практике без каких-либо предостережений и возрастных ограничений, начиная с первых дней жизни ребенка – как доношенного, так и недоношенного [8]. Одним из его достоинств является способность повышать

содержание сурфактанта в легких, с чем связывают противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие и повышать скорость пассивной диффузии антибиотиков из плазмы в бронхолегочную ткань (антиинфекционный эффект), что особенно важно при лечении БОС бактериального генеза у детей раннего возраста. Добавление лазолвана к Беродуалу через небулайзер со 2–3-го дня острого периода приводит к более быстрому купированию БОС в связи с отличным отхаркивающим эффектом последнего, ускорением мукоцилиарного клиренса, быстрой эвакуацией мокроты и улучшением проходимости дыхательных путей [3].

Выводы

Необходимо отметить, что, назначая больному ту или иную терапию, важно оценить не только ее эффективность и безопасность, но и простоту использования, а также комплаентность. В настоящее время для купирования острого БОС у детей раннего возраста инфекционного или аллергического генеза требуется комплексное применение медикаментов, воздействующих на все значимые звенья патогенеза бронхообструкции (бронхоспазм, воспаление, нарушение эвакуации секрета) с учетом их непосредственного механизма действия и возрастных особенностей ребенка. В качестве бронхолитического средства неотложной помощи препаратом выбора является Беродуал раствор для ингаляций – единственная на данный момент фиксированная комбинация бронхолитиков в Украине – для использования через небулайзер, имеющий высокую эффективность и безопасность, разрешенный для применения у детей с первых месяцев жизни, неинвазивный способ доставки и совместимый с одновременным использованием других патогенетически обоснованных медикаментов – ИГКС и муколитиков. ■

Список литературы

1. Визель А.А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: от общих синдромов к унификации лечения / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Пульмонология. 2007. Т. 09, №1. С. 22–25.
2. Волков А.В. Противокашлевые, муколитические и отхаркивающие средства. Что выбрать? / А.В. Волков // Здоров'я України. 2009, темат. номер, жовтень. С. 37.
3. Гете Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей. Практическое руководство для врачей / Н.А. Геппе. М.: КолоритСтудио, 2008. 82 с.
4. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром в практике педиатра. Роль ингаляционной бронхолитической терапии / О.В. Зайцева // Новости медицины и фармации. 2008. №19. С. 12–13.
5. Інструкція для медичного застосування Беродуал® (Berodual®). Наказ МОЗ України від 23.06.10 р. №503. Реєстраційне посвідчення №UA/10751/01/0.
6. Клінічні настанови з діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей // Здоров'я України. 2010, темат. номер, жовтень. С. 39–41.
7. Ласица О.Л. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста: метод. рекомендации / О.Л. Ласица, Е.Н. Охотникова. К., 2000. 31 с.
8. Ласица О.Л. Бронхообструктивный синдром у дітей раннього віку та особливості муколітичної терапії / О.Л. Ласица, О.М. Охотникова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004. №2. С. 27–31.
9. Лещенко И.В. Оказание экстренной помощи больным с заболеваниями органов дыхания: 5-летний опыт скорой медицинской помощи Екатеринбург / И.В. Лещенко, А.С. Пономарев, А.В. Бушуев // Пульмонология. 2004. №1. С. 43–47.
10. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л. Мизерницкий // Педиатрия. 2008. №1. С. 77–80.
11. Наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. «Протокол діагностики та лікування алергічних хвороб у дітей». 14 с.
12. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. 2008.
13. Охотникова Е.Н. Особенности неотложной помощи и интенсивной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Охотникова Е.Н., Ласица О.Л., Курашова О.Н. и др. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2000. №1(Д). С. 286–288.
14. Ревякина В.А. Новые возможности комбинированного препарата Беродуал Н у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / В.А. Ревякина, П.Л. Виленчик, О.Ф. Лукина, Е.В. Бондаренко // Педиатрия (прил. Consilium Medicum). 2007. №2. С. 67–69.
15. Снегова Н.Ф. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста: особенности диагностики, роль и место бронхолитиков в терапии / Н.Ф. Снегова // Педиатрия. 2008. №2. С. 58–61.
16. Сорока Ю.А. Муколитическая терапия в педиатрической практике / Ю.А. Сорока // Клінічна педіатрія. 2010. №1(22). С. 10–15.
17. Тодоріко Л.Д. Особливості бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легетів / Л.Д. Тодоршо, І.О. Сем'яч // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012. №1–2 (50–51). С. 48–51.
18. Харченко М.В. Этапы ведения больных с бронхолегочной дисплазией: метод. рекомендации / М.В. Харченко. Благовещенск, 2010. 14 с.
19. Царькова С.А. Принципы лечения бронхиальной обструкции при коклюше у детей / С.А. Царькова // Рос. педиатр. журн. 2001. №5. С. 56–60.
20. Царькова С.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей / С.А. Царькова, Т.В. Тарина, Ф.Д. Ваисов, А.В. Бушуев // Скорая медицинская помощь. 2004. №1. С. 45–47.
21. Царькова С.А. Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность / С.А. Царькова, И.В. Лещенко // Пульмонология. 2007. №4. С. 96–99.
22. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев // Concilium medicum. 2007. №4. С. 5–7.
23. Deschildre A. Bronchiolite aigue du nourrisson / Deschildre A., Thumerelle C., Bruno B. et al. // Arch. Pediatr. 2005. Vol. 7(suppl.). P. 21–26.
24. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 5–34.
25. Doring G. RSV-bronchiolitis / Doring G., Grote V., Nicolai T. et al. // Monatsschrift Kinderheilkunde. 2005. Vol. 153, Suppl. P. 228–235.
26. Everard M.L. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review) / Everard M.L., Bara A., Kurian M. et al. In: The Cochrane Library, Issue 3. 2002. ISSN 1464–780 X Oxford: Update Software.
27. Global Initiative for Asthma: Revised, 2003. www.ginaasthma.org.
28. Global Initiative for Asthma: Revised, 2011. www.ginaasthma.org.
29. McDonald N.J. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age / N.J. McDonald, A.I. Bara // Cochrane Database. Syst. Rev. 2003. №3. CD 003535.
30. International consensus on (ICON) pediatric asthma / Papadopoulos N.G. et al. // Allergy. 2012. Vol. 67. P. 976–997.

Впервые опубликовано в журнале «Астма и аллергия», №2, 2013, стр. 52–61.

ИД «Заславский»

Оригинальные препараты и дженерики: качественный выбор. Ибупрофен



Сарсенбаева С.С.*

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

В статье приводится сравнительная оценка оригинальных лекарственных средств и дженериков (дженериков), их сходство и различие. Освещены понятия биоэквивалентности, фармацевтической и терапевтической эквивалентности. На примере использования лекарственных препаратов на основе ибупрофена показаны результаты клинических исследований при наиболее часто встречаемых патологических состояниях – боль и лихорадка. Показано, что рекомендации по применению конкретного лекарственного средства должны быть основаны на доказательном и грамотно проведенном клиническом исследовании. Практикующий врач обязан опираться на достоверные и этичные данные научных публикаций.

В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию, в которой провозглашена приоритетная задача современной медицины – обеспечение безопасности лечения людей [1]. Каждый пациент имеет право на получение сведений о своем заболевании и методах его лечения. Поэтому в настоящее время в каждой медицинской организации по всему миру врач обязан получить информированное согласие больного на проведение медицинских процедур и терапии, в том числе разъяснение о применяемых медикаментах. Статистика показывает, что доля дженериков (дженериков) на фармацевтическом рынке США составляет около 12%, в странах Западной Европы – 30–60%, в странах СНГ до 95% от всех лекарственных препаратов [2]. Обычно оригинальный препарат сопровождается единичными генерическими копиями

(2–5), например у «Лазолвана» имеются аналоги «Амбробене», у «Панангина» – «Аспаркам», но из этого ряда выбивается несколько оригинальных лекарственных средств, в том числе нестероидный противовоспалительный препарат «Вольтарен» у которого на сегодняшний день существует более 100 генерических «копий».

Качество дженериков должно тщательно проверяться при регистрации препаратов, что обеспечивает его соответствие всем заявленным параметрам и гарантирует безопасность пациенту. При проведении медико-биологического и фармакологического контроля качества дженерика, изучаются такие характеристики, как биоэквивалентность (идентичность фармакокинетических параметров), фармацевтическая эквивалентность (идентичность состава и лекарственной формы),

терапевтическая эквивалентность (идентичность эффективности и безопасности сравниваемых лекарственных средств) [3]. Поэтому, априори, дженерик должен обладать идентичными качественными и количественными характеристиками, как и оригинальное лекарственное средство. Согласно определению ВОЗ, «два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым». Только дженерики новых производителей исследуются на биоэквивалентность. Эта политика поддерживается в развитых странах мира, что позволяет как национальным системам здравоохранения в целом, так и каждому пациенту в частности, более экономично проводить все лечебные действия. В Европе и США эквивалентность препаратов и возможность признания продуктов

Сарсенбаева Сауле Сергазиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры интернатуры и резидентуры по педиатрии Казахского национального медицинского университета им.С.Д. Асфендиярова, заместитель директора Института развития Университета

разных производителей взаимозаменяемыми давно изучается, а концепция взаимозаменяемости была частично имплементирована в законодательство некоторых стран.

В США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – FDA (Food and Drug Administration) делит генерики на 2 группы: 1-ая с имеющимися данными фармакокинетической и клинической эквивалентности, этим препаратам присваивается код «А». Генерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному препарату по финансовым соображениям. 2-ая группа – с имеющимися данными только фармакокинетической эффективности, поэтому не рекомендуется к применению в качестве замены оригинального средства. Этим генерикам присваивается код «В» и соответствующая информация доносится до врачей. Сведения о статусе лекарственных препаратов общедоступны и содержатся в справочнике «Orange Book» [4]. В качестве примера, тот же FDA заботится о том, чтобы генерические препараты как можно больше соответствовали своим оригинальным аналогам, приведенным в списке референтных препаратов (Reference Listed Drugs – RLD). В настоящее время Департамент по генерическим препаратам FDA (Office of Generic Drugs – OGD) более внимательно присматривается к такому критерию, как размер таблетки.

Чем генерик отличается от оригинального лекарственного средства, если соблюдены все процедуры его производства? Почему же врачи и пациенты стараются выбрать оригинальный препарат?

Оригинальный лекарственный препарат – это впервые синтезированное, прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, защищенное патентом сроком до 20 лет. При этом 80% стоимости оригинального лекарства составля-

ет стоимость исследований эффективности и безопасности препарата, а 20% – это стоимость синтеза лекарственного вещества. Поэтому процесс создания оригинального лекарственного средства очень длительный и дорогостоящий. Сначала создается молекула, оценивается в исследованиях на клетках и тканях, затем на животных, после этого следуют три этапа клинических исследований на здоровых добровольцах и пациентах. После завершения клинических исследований лекарственное средство проходит регистрацию.

Пострегистрационные исследования оригинального препарата продолжается с соблюдением правил GCP (Good Clinical Practice/надлежащая клиническая практика) и должно быть: независимым; многоцентровым; рандомизированным; контролируемым; длительным (средняя продолжительность приема препарата); с жесткими конечными точками (смерть, инфаркт, инсульт) [5].

Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение лекарственного средства любой фармацевтической компанией, т.е. создание генерика. Обычно производители генериков создают биоэквивалентный аналог патентованного препарата, заменяют дорогие вспомогательные компоненты на более дешевые, удешевляют производство упаковки. Отсутствуют три этапа клинических исследований, перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности, а 50% себестоимости составляет стоимость активной субстанции, что в целом влияет на цену готового лекарства.

При этом ответственная компания, поддерживающая свою положительную репутацию, соблюдает все стандарты и правила GMP при производстве лекарственного средства, а также доказала терапевтическую эквивалентность генерика оригинальному препарату в пострегистрационных рандомизированных контролируемых исследованиях. Совершенство методов тестирования, позволяет исключить

малейшие отклонения состава и терапевтических свойств лекарственных препаратов от их оригиналов.

Несомненно, наплыв большого количества генериков на фармацевтические рынки стран постсоветского пространства привел к появлению контрафактной продукции, снижающей доверие населения к определенным лекарственным средствам, а также к недобросовестной схеме производства лекарств на местных фармацевтических заводах. Всего несколько примеров показывают общую ситуацию по этой проблеме. Так, по высказыванию директора Государственного фармакологического центра МЗ Украины В.Т. Чумака, «...ни один из 150 имеющихся на рынке Украины препаратов диклофенака по своим фармакокинетическим свойствам не соответствует Вольгарену» [6]. Более 15-ти лет назад было проведено исследование биоэквивалентности генериков оригинальному кларитромицину (C.N. Nightingale, 2000 г.), результаты которого показали, что 70% генериков растворяются значительно медленнее оригинального препарата, а 80% генериков из 40 исследованных, отличаются от оригинала по количеству действующего начала в одной единице продукта.

Оригинальный препарат продается под специальным торговым наименованием, а генерик, термин которого появился в 70-х годах 20 века, должен иметь родовое (генерическое) название [7]. По данным аналитической компании «IMS Health» (США), в FDA на рассмотрении находится более 2 тыс. заявок на одобрение генерических препаратов, 365 из которых являются первой доступной генерической версией оригинального лекарственного средства. На рассмотрение каждой заявки и вынесение решения относительно препарата требуется около 30 мес. Тем не менее, генерик при наличии максимальной идентичности оригиналу, намного дешевле и это его немаловажное достоинство. Это связано с тем, что в цене более дорогого оригинального лекарства содержатся маркетинговая и патентная составляющие.

Согласно международному стандарту, генерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом. Основными признаками генерика являются: отсутствие патентной защиты; сравнительно низкая цена; назначение и продажа под непатентованным наименованием; почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными); соответствие фармакопейным требованиям; производство в условиях GMP (надлежащая производственная практика) [8].

«IMS Health» констатирует, что в период 2000–2010 гг. 40% экономии затрат здравоохранения США обеспечили генерические препараты и в общей сложности за 10 лет объем сэкономленных средств составил 931 млрд. дол. По данным центров Государственных программ медицинской помощи (Medicare and Medicaid Services), в 2010 г. расходы в рамках программы «Medicaid» составляли около 200 дол. в месяц за каждый оригинальный препарат, в то время как назначение генерика позволило остановиться на сумме в 20 дол. в месяц (по материалам www.imshealth.com, www.gphaonline.org, www.egagenerics.com, www.nytimes.com). Таким образом, создается ощутимый эффект экономии бюджета страны, особенно в условиях мирового экономического кризиса.

Однако по-прежнему существует угроза поступления на фармацевтический рынок недоброкачественных генериков. Так, FDA инициировало широкомасштабную программу с 2014 г. по 2017 г. по проверке качества генериков на фоне растущего беспокойства относительно препаратов, произведенных за пределами США. По информации представителя FDA Сэнди Уолша, первые средства по программе выделены на определение того, почему дженериковые аналоги препарата Wellbutrin XL (bupropion) компании GlaxoSmithKline менее эффективны оригинала. В 2012 г. компания Teva отозвала свой аналог из продажи

после того, как FDA признала его терапевтически неэквивалентным оригинальному препарату. Кроме этого, будет исследована эффективность активного фармингредиента ингаляционных препаратов, в частности Advair (fluticasone/salmeterol), также разработанного GlaxoSmithKline [9].

В Республике Казахстан фармацевтическая промышленность в небольшой степени опирается на производство качественных генерических копий, наиболее востребованных в стране лекарственных средств. Это в первую очередь, антибиотики, противовоспалительные лекарства, гипотензивные средства, лекарственные растворы и др. Тем не менее, в Законе Республики Казахстан от 13.01.2004 N522-2 «О лекарственных средствах» в статье 3 обозначена «разработка безопасных, эффективных и качественных лекарственных средств» и в статье 17 определена законодательно «государственная поддержка отечественных разработок и развития производства качественных, конкурентоспособных, в первую очередь основных (жизненно важных) лекарственных средств» [10]. В этом случае, одним из механизмов гармонизации условий для фармацевтических производителей в странах Евразийского экономического союза является международная кооперация для разработки и выпуска аналогов зарубежных инновационных лекарственных средств в Республике Казахстан. Реализация Страновой программы сотрудничества Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и РК на 2015–2016 годы с присоединением к декларациям и рекомендациям ОЭСР в сферах образования, здравоохранения, также позволяет совершенствовать все технологические процессы производства и регистрации генериков.

Ряд известных международных фармацевтических компаний обеспечили обновление и модернизацию казахстанского производства путем инвестиций, и заключение договоров на разработку и выпуск качественных и доступных лекарственных препаратов.

Ибупрофен – основа качественных генерических препаратов.

В современной педиатрической практике по-прежнему актуальным является лечение заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Как правило, для купирования гипертермии наиболее часто применяется нестероидное противовоспалительное средство *ибупрофен*. Это международное непатентованное название, которое представляет собой уникальное наименование действующего вещества, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Оно присваивается тем средствам, которые имеют точную химическую формулу. В основе терапевтического эффекта ибупрофена ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, ответственного за синтез простагландинов (причина развития воспалительной реакции). Применение других жаропонижающих и противовоспалительных лекарственных средств (ацетилсалициловая кислота, анальгин, амидопирин) в детской практике не рекомендовано. ВОЗ официально признает только ибупрофен и парацетамол в качестве НПВС, полностью отвечающих критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике и рекомендует их применение у детей. Согласно рекомендациям ВОЗ, парацетамол назначается в разовой дозе 10–15 мг/кг (максимальная суточная доза – 60 мг/кг) и ибупрофен в разовой дозе 5–10 мг/кг (максимальная суточная доза – 30 мг/кг) [11].

Ибупрофен, синтезированный в 1962 г. (Стюарт Адамс, Джон Николсон), используется в медицине с 1969 г. Препарат был зарегистрирован 12 января 1962 г. Британским патентным бюро под названием «Бруфен». Если изначально этот представитель производных пропионовой кислоты применялся во взрослой практике преимущественно в терапии ревматоидного артрита, то впоследствии этот препарат стал одним из основных НПВС, обладающим выраженным жаропонижающим, анальгезиру-

ющим, противовоспалительным и антиагрегантным действиями [12]. Ибупрофен блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм), что и обуславливает его антипиретический и противовоспалительный эффект. Ибупрофен, имеющий более чем 40-летнюю историю, стал основным анальгезирующим и противовоспалительным средством, применяемым у взрослых. Фармакологические и клинические свойства ибупрофена подтвердили преимущества этого препарата для лечения болевого синдрома и лихорадки и у детей. В многочисленных исследованиях продемонстрированы преимущества этого препарата при применении его в педиатрии для лечения болевого синдрома и лихорадки, включая поствакцинальную гипертермию.

Сегодня ибупрофен представлен в более чем 120 странах мира и эффективно применяется при лечении различного рода болей и лихорадки миллионами людей. Имеется свыше десяти генерических препаратов, в основе которых ибупрофен, а также несколько десятков торговых названий в разных лекарственных формах: Адвил (Advil), Дип Рилиф (Deer Relief), Долгит Крем (Dolgit Cream), Ибупром (Ibuprofen), Ибупром Макс (Ibuprofen Max), Ибупром Спринт Капс (Ibuprofen Sprint Caps), Ибутард 300 (Ibutard 300), Ибуфен (Ibuprofen), Имет (Imet), Ирфен-200 Квиктаб (Irgen-200 Quicktab), Нурофен (Nurofen), Нурофен для Детей (Nurofen For Children), Педея (Pedia).

Несмотря на большое количество предложений фармацевтических производителей, главный вывод более чем 40-летнего применения лекарственного средства то что педиатры считают ибупрофен лучшим по переносимости НПВП у детей. Таким образом, доказательная база демонстрирует, что лекарственные препараты на основе ибупрофена являются эффективными и безопасными. Однако перед врачами вновь возникла проблема, но касающаяся выбора препарата среди аналогов. Назначать

пациентам оригинальный ибупрофен или его биоэквивалентный, но достаточно экономичный генерик?

При выборе того или иного лекарственного средства играет роль не только его доказанная эффективность и безопасность, но и частота упоминания в рекламе, популярных статьях, СМИ. В этом случае надо помнить, что цена лекарственного средства прямо коррелирует с частотой упоминания названия лекарства в рекламных роликах на телевидении, глянцевого журналов и уровнем активного продвижения препарата со стороны медицинских работников. К последнему замечанию относится участвовавшее количество «научных публикаций», в которых практикующие врачи и начинающие исследователи пытаются делать глобальные выводы по результатам сравнительной оценки эффективности препаратов-аналогов, т.е. имеющих одно и то же основное действующее вещество (например, ибупрофен). Как правило, выводы вышеназванных подходов к оценке основываются на малой выборке пациентов (10–30), однако эталонным дизайном клинических исследований являются *рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования*.

В последние годы появился ряд работ, где сравнивается эффективность препаратов разных торговых названий одного и того же активного вещества. В частности, сравнение терапевтического действия ибупрофена разных фармацевтических производителей. Для примера приведем результаты исследования биоэквивалентности двух препаратов ибупрофена в форме суспензии в одинаковой дозе 0,1 г/5 мл, но разных торговых марок – Ибуфен (Medana Pharma TERPOL Group S.A) и Нурофен (Boots Healthcare) [13]. Исследование проводилось в 2004 г. с соблюдением всех этических и технических стандартов клинических исследований и включало 68 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 45 лет, которым давалась разовая пероральная доза натошак. В процессе исследования не найде-

но статистически значимых различий по всем тестируемым параметрам обоих составов. Полученные результаты позволяют утверждать оба состава Ибупрофена – Ибуфен и Нурофен обладают биоэквивалентностью (коэффициент 100%), хорошо переносятся и имеют схожий профиль безопасности в исследовании. Как видим, в этом исследовании не сделано вывода о преимуществе или недостатках того или иного торгового представителя ибупрофена, а подчеркивалась 100% биоэквивалентность двух препаратов, в основе которых одно активное вещество.

Тем не менее, ряд медицинских журналов публикуют результаты клинических наблюдений, которые часто выдают за клинические исследования и которыми часто руководствуются практикующие врачи. Однако они, как правило, не могут быть включены в доказательную базу (PubMed, Medline, Cochrane и др.), так как проведены с нарушением эталона дизайна клинических исследований, этики или являются ангажированными. Поэтому врачам не следует ориентироваться в своей работе на результаты таких псевдонаучных исследований.

Большое значение при проведении клинических исследований играют психологические, или так называемые субъективные факторы. Например, знание пациента о том, что он получает терапию активным препаратом, может повлиять на оценку безопасности и эффективности терапии. Врач-исследователь, убежденный в преимуществах одного из сравниваемых препаратов, может невольно трактовать в его пользу улучшения в состоянии здоровья пациентов или попытаться назначить пациенту с более тяжелым заболеванием лечение, которое он считает более эффективным. Чтобы минимизировать влияние субъективных факторов, используют слепой метод проведения исследований. Исследование, в котором пациент не знает, а исследователь знает, какое лечение получает пациент, называется простым слепым. Если о

назначенном лечении не знают ни пациент, ни исследователь, такое исследование называется двойным слепым [14]. Слепые исследования позволяют свести к минимуму возможность преднамеренных искажений, а непреднамеренные – распределить между группами в равной пропорции.

В качестве примеров, на которые следует опираться в своей клинической практике современному врачу, приводим сведения об изучении эффективности и безопасности использования ибупрофена при состояниях, сопровождающихся головной болью и лихорадкой. Эти примеры наиболее показательны, так как достаточно быстро демонстрируют результат – купирование боли или снижение повышенной температуры тела. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ибупрофена при головной боли проведено на базе 17 клинических центров США. Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинской этике, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем. Результаты исследования свидетельствуют о том, что однократная доза ибупрофена является эффективной и хорошо переносится при лечении головной боли при мигрени. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было обнаружено, что лечебный эффект между ибупрофеном 200 мг и плацебо составил 14%, а между ибупрофеном в дозе 400 мг/600 мг и плацебо – 22% [15]. Важно подчеркнуть, что ибупрофен купирует не только головную боль, но и ряд других симптомов мигрени (тошноту, рвоту, фотофобию).

Доказана обоснованность применения ибупрофена в травматологической практике, в том числе и у детей с неосложненными переломами конечностей. Friday J.H. и соавт. [16] применяли ибупрофен 10 мг/кг, но не более 400 мг при травмах конечностей у детей и подростков в возрасте 5–17 лет (n=66). Drendel A.L. и соавт. [17] также использовали ибупрофен при пере-

ломе костей предплечья или плечевой кости у пациентов 4–18 лет (n=336). При этом установили, что по эффективности купирования боли ибупрофен не уступал таким анальгетикам как ацетаминофен и кодеин, однако на фоне применения ибупрофена побочные эффекты отмечались почти в два раза реже. Адекватного контроля боли в первые сутки после введения ибупрофена удается достичь почти у половины детей с переломами костей [18].

Анальгезирующий эффект ибупрофена подтвержден во всех исследованиях с плацебо у больных с мигренью и ЛОР-заболеваниями [19, 20].

Также проведено 120 клинических исследований, в которых препаратом сравнения был парацетамол [21]. Установлено, что как при однократном, так и повторном применении ибупрофен не уступает по эффективности парацетамолу или превосходит его. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 127 детей в возрасте от 2 до 11 лет показало, что ибупрофен эффективнее снижает температуру тела выше 39,0°C, чем парацетамол, а также в дозе 7,5 мг/кг ибупрофен превосходил по эффективности парацетамол и ацетилсалициловую кислоту при купировании лихорадки у детей 6–24 месяцев [22]. В двойном слепом клиническом исследовании РИТСН обнаружена высокая скорость (23 минуты) снижения высокой температуры тела у детей в возрасте 6 мес. – 6 лет при комбинированном применении ибупрофена и парацетамола, но не быстрее, чем монотерапия ибупрофеном [23].

Ибупрофен достоверно снижает тяжесть симптомов у детей (стандартизированная разница (СР) 0,47) и у лиц с инфекцией нижнего отдела респираторного тракта (СР 0,40) по сравнению с парацетамолом [24]. Сравнительный анализ ибупрофена с индометацином показал, что последний обладает более выраженным про-

тивовоспалительным действием, в то же время ибупрофен в большей степени демонстрирует анальгетическое действие. Поэтому индометацин показан при остром воспалении (например, подагре) у взрослых, тогда как препараты типа ибупрофена обычно используются для эффективной анальгезии. Однако, ибупрофен, в отличие от индометацина, не вызывает заметного ухудшения состояния хряща по результатам экспериментальных и клинических исследований. Ацетилсалициловая кислота (АСК) уступает ибупрофену по противовоспалительному эффекту, но обладает более выраженным жаропонижающим действием. В детской практике её применение ограничено. Ибупрофен обладает наименьшей гастротоксичностью среди всех неселективных нестероидных противовоспалительных средств, поэтому ревматологи продолжают использовать его как препарат «первой попытки», особенно у больных с заболеваниями желудка или в качестве альтернативного, в случаях развития желудочно-кишечных осложнений от применения других нестероидных противовоспалительных средств.

Ибупрофен обладает еще одним важным свойством – способностью останавливать рост раковых клеток при раке простаты, некоторых видов рака кишечника и других, менее распространенных раковых болезней [25]. Американские и российские ученые обнаружили у лекарственного препарата ибупрофен способность продлевать жизнь. В своем исследовании ученые показали, что ибупрофен увеличивает продолжительность жизни пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*), свободноживущих нематод (*Caenorhabditis elegans*) и черных брюхих дрозофил (*Drosophila melanogaster*). В отличие от других традиционных НПВС – АСК и ацетаминофена – ибупрофен характеризуется низким риском передозировки. Для ибупрофена не установлена минимальная летальная доза.

Таким образом, наибольшее количество клинических исследований посвящено сопоставлению эффективности ибупрофена, а также его генериков с другими противовоспалительными и анальгезирующими препаратами. Сравнение аналогов лекарств, состоящих из идентичного активного вещества, должно проводиться с соблюдением эталона дизайна

клинических исследований и наилучшей клинической практики – GCP (рандомизация, достаточно большая выборка пациентов, соблюдение принципа паракопий, объективные данные и др.). Гарантией обеспечения качества генерика является соответствие международным и казахстанским стандартам качества серии ISO 9001:2000, соблюдение надле-

жащей производственной практики (Good Manufacturing Practice) в фармацевтике и репутация компании-производителя. Поэтому генерические копии оригинального лекарственного средства, произведенные с соблюдением всех принципов эквивалентности (био-, фармакологической, терапевтической), являются полноправными лекарственными препаратами. ■

Список литературы

1. Резолюция ВОЗ Окружающая среда и здоровье, 2004 г., <http://search.who.int/search>.
2. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003; 3: 103–4.
3. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // Remedium. 2003; 7–8: 4–9. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition, 2003.
4. Мелихов О.Г. Клинические исследования // М.: Атмосфера, 2003. 200 с.
5. Материалы первой научно-практической конференции «Клинические испытания лекарственных средств в Украине», 2–3 ноября 2006 г., <http://cra-club.ru/content/view/425/9/>.
6. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products, www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm.
7. What does «generic» mean? The World Trade Organization (WTO). https://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/factsheet_pharm03_e.htm.
8. Морозова Татьяна Евгеньевна, Хосева Елена Николаевна. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом // Качественная клиническая практика. 2013. №2, <http://clininvest.ru/articles>.
9. Илья Дугин. FDA инициирует широкомасштабную проверку качества дженериков // Фармацевтический вестник, 24 февраля 2014, <http://www.pharmvestnik.ru/pubs/>.
10. Закон Республики Казахстан от 13.01.2004 N522-2 «О лекарственных средствах».
11. Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Шелковский В.И. и др. Современные представления о температуре тела и термометрии в педиатрии и детской неврологии (ч. 1–3) // Справочник педиатра. 2010. №7–9.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). Смоленск: СГМУ. 2000. 54 с.
13. Исследование биоэквивалентности ибупрофена (ибупрофена) 0,1 г/5 мл, суспензия (Medana Pharma TERPOL Group S.A) и экспериментального препарата Нурофен (Ибупрофен) 0,1 г/5 мл суспензия (Boots Healthcare) на здоровых испытуемых после приёма разовой пероральной дозы натошак. Сокращенный отчет по исследованию. 2005.09.07.
14. ICH Guideline General Considerations for Clinical Trials. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA484.pdf>.
15. Efficacy of Nonprescription Doses of Ibuprofen for Treating Migraine Headache. A Randomized Controlled Trial // Headache. 2001, Volume 41, Issue 7.
16. Friday J.H., Kanegaye J.T., McCaslin I. et al. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial // Acad. Emerg. Med. 2009; 16(8): 711–716.
17. Drendel A.L., Gorelick M.H., Weisman S.J. et al. A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain // Ann. Emerg. Med. 2009; 54(4): 553–560. 47.
18. Clark E., Plint A.C., Correll R. et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma // Pediatrics. 2007; 119(3): 460–467. 46.
19. Schachtel B.P., Thoden W.R. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children // Clin. Pharmacol Ther. 1993; 53(5): 593–601.
20. Bertin L., Pons G., d'Athis P et al. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children // Fundam. Clin. Pharmacol. 1996; 10(4): 387–392.
21. Perrott D.A., Piira T., Goodenough B., Champion G.D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // Arch Pediatr Adolesc Med. 2004, Jun; 158(6): 521–526.
22. Autret E., Reboul-Marty J., Henry-Launois B. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever // Eur J Clin. 1997; 51: 367–371.
23. Chiappini E., Principi N., Longhi R. et al. Management of fever in children: summary of the Italian Pediatric Society guidelines // Clin Ther. 2009, Aug; 31(8): 1826–1843.
24. Little P., Moore M., Kelly J. et al. (2013) Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomized factorial trial // BMJ, 347: f6041.
25. <http://medportal.ru/mednovosti/news/2013/09/27/022ibuprofen/>.



Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему



Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф.
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Во всем мире отмечается рост аллергических заболеваний, обусловленных наличием пищевой сенсибилизации, наиболее распространенной среди детей раннего возраста. Аллергия к пищевым продуктам является одним из сложнейших разделов клинической аллергологии не только по причине высокой распространенности, но и в силу широкого спектра аллергенов, вызывающих аллергические реакции у детей разного возраста, объективных трудностей аллергодиагностики, многообразия клинических проявлений и недостаточной эффективности существующих методов терапии. Широкий полиморфизм клинических симптомов пищевой аллергии (ПА) создает серьезную практическую проблему при проведении дифференциального диагноза во многих областях педиатрии. Заболевания, связанные с аллергией на пищу, часто встречаются в практике специалистов самого разного профиля: гастроэнтерологов, пульмонологов, аллергологов, педиатров, дерматологов, отоларингологов. Аллергические поражения соматических органов обычно не имеют специфических клинических маркеров и могут протекать под маской другой патологии. Отчасти именно это является причиной многочисленных диагностических ошибок, в результате которых больные в течение длительного времени получают лечение, не соответствующее патогенетическому механизму болезни и усугубляющее тяжесть состояния пациента.

Пищевая аллергия – это переносимость доброкачественных пищевых продуктов, не связанная с нарушением обмена веществ, обусловленная иммунологическими реакциями [1]. В основе ПА могут лежать различные типы аллергических реакций. Из пяти известных типов чаще наблюдаются I тип (IgE-опосредуемые механизмы) – в 92% аллергических реакций; III (иммунокомплексные реакции) – в 53 и IV (клеточно-опосредованные реакции) – в 76% случаев. В патогенезе гастроинтестинальных симптомов ПА значительную роль играют неIgE-опосредованные им-

мунологические механизмы, связанные с активацией лимфоцитов и рекрутированием эозинофилов и тучных клеток.

По частоте возникновения аллергических реакций у детей пищевые аллергены делятся на четыре группы [2]: 1-я группа – аллергены яйца (36%), арахиса (24%), коровьего молока (8%), горчицы (6%), рыбы (4%); 2-я – аллергены креветки, киви, пшеницы, говядины, гороха, чечевицы, сои, люпина; 3-я – аллергены сезама, свинины, миндаля, крабов, перца, яблок, черешни, банана, цыпленка, козьего молока, утки, лесных оре-

хов; 4-я группа – аллергены каштана, персика, индейки, картофеля. Лидируют в перечне восемь пищевых продуктов – коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, соя, морепродукты, рыба, пшеница. Аллергенные свойства пищевых продуктов зависят от их способности проникать в кровоток, минуя физиологический барьер желудочно-кишечного тракта, и генетических особенностей индивидуума, характеризующих трансмембранный транспорт антигенов или их фагоцитоз.

Среди детей первого года жизни аллергические реакции на мо-



локо (88,2%) и куриное яйцо (83%) находятся на первом месте в ряду причин пищевой непереносимости [3–6]. На втором месте у пациентов данного возраста отмечается аллергия к злакам – пшенице, кукурузе, ячменю (по 33,3%), рису (18,7%), гречневой крупе (6,3%). У 27,7% лиц выявляется аллергия к свинине, у 17,6% – к говядине.

В возрасте 1–3 лет спектр пищевой сенсibilизации представлен практически теми же аллергенами. Следует отметить, что сенсibilизация к коровьему молоку сохраняется более чем у половины детей (51,3%), к куриному яйцу – до 63,4%. В этой возрастной группе нарастает сенсibilизация к злакам – ячменю (56,3%), кукурузе (33,5%), рису (28,6%). У детей в возрасте от 3 до 7 лет сенсibilизация к куриному яйцу наблюдается у 43,5% больных, аллергия к коровьему молоку выявляется у 35% пациентов. Среди злаков на первом месте отмечается сенсibilизация к ячменю (55,5%), кукурузе (33,3%) и рису (29,0%). Аллергия к свинине наблюдается у 8,3% пациентов, говядине – у 5,0, мясу курицы – у 9,1% детей.

В старшем возрасте, несмотря на изменение спектра сенсibilизации,

ПА сохраняется на высоком уровне. Среди детей старше 7 лет сенсibilизация к коровьему молоку наблюдается у 30%, куриному яйцу – до 29%. В группе злаков по-прежнему лидирует ячмень (43,3%), аллергия к свинине и курице встречается у 5,8 и 2,5% лиц соответственно. Спектр сенсibilизации у детей этой возрастной группы расширяется за счет цитрусовых – апельсина (40%), лимона (35,7%) и мандарина (30,8%) [6].

Коровье молоко – основной аллерген для детей первых лет жизни. Молоко содержит более 25 различных протеинов, но только 4–5 из них имеют сильные антигенные свойства. Аллергенность молока в основном связана с α -лактальбумином (50% случаев), β -лактоглобулином (45–70%), бычьим сывороточным альбумином (43–50%), лактоферрином (35%) и казеином (30–60%). Белки коровьего молока отличаются друг от друга термоустойчивостью. Наиболее термолабильны – бычий сывороточный альбумин, γ -глобулин и β -казеин. При сенсibilизации к этим белкам пациенты переносят говядину. Белок α -лактальбумин разрушается при температуре более 70°C. К наиболее

термостабильным относятся β -лактальбумин (видоспецифичен), α - и γ -казеин (не видоспецифичны).

Высокой аллергенностью обладают куриные яйца. Наиболее значимыми аллергенами являются протеины белка яиц – овомукоид, овальбумин, кональбумин, лизоцим. Наиболее стабильный и активный аллерген из этого перечня – овомукоид, который является термо- и кислотоустойчивым. Аллергические реакции могут развиваться и на белок яичного желтка – ливетин. Наиболее аллергенен сырой желток, значительно ниже – сухой и вареный продукт.

К группе пищевых продуктов, обладающих высоким аллергенным потенциалом, относится рыба. Наиболее изучен аллерген М трески, который представляет собой саркоплазматический белок из группы парвальбуминов. Некоторые виды рыб (скумбрия и тунец) бедны парвальбумином и поэтому менее аллергенны. Рыба может быть и ингаляционным аллергеном для сенсibilизированных лиц. Развитие сенсibilизации организма могут инициировать ракообразные (креветки, крабы), мидии. В настоящее время иден-

тифицировано два вида пищевых аллергенов у креветок и три – у крабов.

Причиной развития аллергических реакций на пищу могут быть бобовые – земляные орехи (арахис), соевые бобы, зеленый горошек. Выделяют три группы протеинов арахиса, среди которых в качестве главных аллергенов рассматриваются арахинин-альфа и лектин-реактивный гликопротеин. За рубежом описаны системные аллергические реакции после употребления арахиса. В составе белков сои аллергенной активностью обладают глицинин (11S фракция), β -конглицинин (7S фракция) и фракция 2S. Аллергия к изоляту белка сои наблюдается у 15–20% детей, вскармливаемых соевыми смесями [3]. У детей с ПА часто выявляется сенсibilизация к аллергенам злаков. В составе белков пшеницы аллергию вызывают альбумин, глобулин, глиадин и глютен (глютеновый комплекс). Глютен и глобулин, способные вызвать синтез IgE, выявлены в рисе. Мясо (говядина, мясо курицы, цыпленка и индейки, оленина, конина, свинина) является редкой причиной аллергии у детей.

Основными аллергенами пищевых продуктов являются белки с молекулярной массой от 10 до 70 кДа. Аллергенные эпитопы могут иметь линейную или конформационную структуру. Линейные антигенные эпитопы являются термостабильными в отличие от конформационных, структура которых меняется при термической обработке. Один и тот же пищевой продукт может включать антигенные эпитопы разной структуры. Термостабильные линейные эпитопы содержат такие продукты, как молоко, яйца, рыба, арахис; линейные и конформационные – соя, лесные орехи, сельдерей, злаки; термолабильные конформационные – яблоки, груши, абрикосы, персики, слива, вишня, морковь.

Сходство эпитопов различных антигенов лежит в основе перекрестной аллергенности – реакции на контакт с другим аллерги-

ном при сенсibilизации первым. Возможны перекрестные реакции между разными пищевыми аллергенами, пищевыми и эпидермальными, пищевыми и бытовыми аллергенами. Так, ливетин является перекрестным аллергеном между куриными яйцами и эпидермисом птиц. Сенсibilизация к тропомиозину лежит в основе перекрестной аллергии к ракообразным, моллюскам и домашней пыли. Описан фруктово-латексный синдром, обусловленный перекрестной реакцией на антигены, относящиеся к PR-белкам. Он развивается у пациентов, сенсibilизированных к латексу, при употреблении в пищу авокадо, киви, бананов, дыни, ананаса, персиков, каштана, инжира и томатов.

Вызывает большие трудности дифференциальный диагноз истинных и ложных (псевдоаллергических) реакций на пищу. Псевдоаллергическая реакция развивается с высвобождением медиаторов патохимической фазы, типичных для истинной аллергии, но без предшествующей иммунологической фазы. Основная причина диагностических ошибок – это абсолютное сходство клинических симптомов истинных и ложных аллергических реакций как в отношении спектра вовлекаемых органов и систем, так и тяжести состояния пациента.

Известно несколько механизмов псевдоаллергических реакций: неспецифическое высвобождение гистамина и других медиаторов, нарушение процессов их инактивации, избыточное поступление в организм гистамина и тирамина, употребление продуктов, содержащих химические примеси (тартразин, бензойная кислота, нитрит натрия и др.). К продуктам с большим количеством гистамина следует отнести ферментированные продукты (сыр, квашеная капуста), свиную печень, вяленую ветчину и говяжьи сосиски, консервированные продукты (тунец, макрель, филе хамсы, консервированная копченая селедочная икра, томаты, шпинат, сардины, филе

сельди). Тирамин в значительном количестве содержится во французских видах сыров (камамбер, бри, грияр, чеддер, рокфор и др.), плавленных сырах, пивных дрожжах, маринованной сельди, плодах авокадо. К продуктам-гистаминолибераторам, в частности, относятся яйца, рыба и рыбные продукты, мясо панцирных и морских животных, шоколад, консервы, клубника, дыня, ананас, орехи. Ароматические добавки в пищевых продуктах в максимальных количествах содержатся в выпеченных изделиях и пекарных смесях, безалкогольных напитках, жевательной резинке, засахаренных фруктах и глазури, замороженных молочных десертах, мороженом, консервированных желе, пудингах, начинках, твердых леденцах и каплях от кашля и т.д.

Псевдоаллергические реакции могут вызывать салицилаты, которые содержатся не только в лекарственных препаратах (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики и др.), но и продуктах питания – в картофеле, помидорах, абрикосах, апельсинах, грейпфрутах, дынях, лимонах, черносливе, вишне, малине, ежевике, черной смородине, изюме, миндальном орехе [7, 8].

Одним из самых важных факторов, влияющих на развитие и течение ПА, является состояние кишечной микробиоты. В пренатальном периоде заселение кишечника ребенка микрофлорой зависит от нескольких факторов: состояния биоценоза кишечника матери в период беременности, биоценоза родовых путей, характера родов. Источником колонизации кишечника ребенка является микрофлора матери [9]. Заселение микроорганизмами различных экологических ниш начинается в момент его прохождения через родовые пути [10]. Опубликованы научные данные, свидетельствующие о том, что нормофлора кишечника ребенка формируется уже во второй половине беременности под влиянием кишечной ми-

кrobiоты матери путем бактериальной транслокации [11]. Таким образом, состояние кишечного биоценоза матери в период беременности играет ключевую роль в динамике становления микрофлоры новорожденного. В связи с этим рациональное обследование беременных женщин для выявления отклонений в качественном и количественном составе кишечной микрофлоры и проведение коррекции с использованием продуктов функционального питания и пробиотиков.

В постнатальном периоде благоприятная динамика становления кишечной флоры ребенка обеспечивается ранним, в течение первых 30 мин. после рождения, прикладыванием к груди, естественным вскармливанием, экологией среды обитания ребенка (совместное пребывание младенца с матерью в родильном доме). При благоприятных условиях у новорожденных уже в первые сутки после рождения в кале обнаруживаются бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в других условиях – не ранее 2–3 нед. жизни [9, 12]. Грудное вскармливание считается «золотым стандартом» питания ребенка первого года жизни. Молочнокислая флора накапливается на поверхности сосков кормящей женщины и попадает в грудное молоко. В грудном молоке содержатся бифидо- и лактобактерии, все необходимые бифидогенные факторы, обеспечивающие нарастающую колонизацию кишечника. Грудное молоко в современной нутрициологии позиционируется как продукт функционального питания, компоненты которого способствуют сохранению здоровья и профилактике заболеваний детского возраста. К функционально-активным компонентам грудного молока относят иммуноглобулины, лактоферрин, цитокины, нуклеотиды, β -лактозу, галактозу, фукозу, сиаловую кислоту, цинк, железо, йод, селен.

Нарушения баланса кишечной микрофлоры у детей могут обуславливать их предрасположен-

ность к аллергии. Повышение количества клостридий, снижение или атипичную комбинацию бифидобактерий у новорожденных связывают с развитием атопии [13]. У младенцев с атопической экземой чаще, чем у здоровых детей, обнаруживается повышенное содержание бактериоидов и пониженный уровень бифидобактерий в фекалиях [13, 14]. Тот факт, что различия в микрофлоре у здорового ребенка и пациента с аллергией определяются еще на доклинической стадии, свидетельствует о том, что изменения микрофлоры являются первичными, а не вторичными по отношению к аллергии. Таким образом, управляя микробиотой, можно воздействовать на аллергические реакции.

Клиника ПА чрезвычайно полиморфна. Очевидно, не будет преувеличением полагать, что при данном виде сенсibilизации возможно поражение любого органа или системы организма. Наиболее часто аллергия к пищевым продуктам сопровождается патологической симптоматикой со стороны кожи, желудочно-кишечного и респираторного трактов [3, 5, 15].

Кожа наиболее часто вовлекается в воспалительный процесс. Симптомами являются крапивница и отек Квинке, атопический дерматит, сыпь макуло-папулезного характера, сопровождающаяся зудом, стромфулюс, перианальный и контактный дерматит. К быстро возникающим реакциям после контакта с пищевым аллергеном (аллергическая реакция I типа) относятся острая крапивница и отек Квинке, к реакциям с замедленным развитием (клиника возникает через 24–72 ч. после попадания аллергена, IV тип реакций) – контактный дерматит, герпетиформный дерматит. При атопическом дерматите острая фаза заболевания связана с I типом гиперчувствительности, а поддержание аллергического воспаления – с IV типом. ПА у детей с атопическим дерматитом встречается в 33,0–50,0%.

Атопический дерматит у детей раннего возраста (младенческая

форма) локализуется на коже лица, преимущественно в области щек, лба, подбородка, при интактном носогубном треугольнике; при распространенном кожном процессе – на лице, разгибательных поверхностях конечностей, на ягодицах, туловище. У детей старшего возраста (детская и подростковая формы) поражаются параорбитальная, периоральная области, шея, сгибательные поверхности конечностей, область суставов, область декольте. У больных раннего возраста наблюдаются гиперемия, отечность, папулы, везикулы, мокнутие, эрозии, корки; у старших детей – гиперемия, инфильтрация, папулы, склонные к слиянию, лихенификация, эксфолиация.

В качестве методов объективной оценки тяжести атопического дерматита наиболее часто используются системы SCORAD и EASI, в которых учитываются площадь поражения кожи, выраженность зуда и морфологических симптомов дерматита – эритемы, отека, экссудации, лихенификации, сухости. Среднетяжелое и тяжелое течение атопического дерматита нередко осложняется вторичной стрептостафилодермией, присоединением вакциноформного пустулеза (герпетиформной экземы Капоши). У всех детей с длительным сроком заболевания формируются дистрофические изменения кожи вне очагов – сухость, фолликулярный гиперкератоз.

Аллергические поражения органов пищеварения встречаются с такой же частотой, что и аллергические дерматиты, диагностика их с каждым годом улучшается [16–18]. Важно подчеркнуть, что не существует специфических клинических симптомов при поражении органов пищеварения. Гастроинтестинальные симптомы в большинстве случаев сопровождаются клиникой поражения и кожи, и респираторного тракта, но в отдельных случаях могут быть единственным проявлением аллергической реакции на пищу. Отчасти именно это лежит в основе многочисленных диагностических оши-

бок, в результате которых больные в течение длительного времени получают лечение по поводу кишечных инфекций, хронического гастроэнтерита, рефлюксной болезни, а в отдельных случаях подвергаются необоснованному оперативному вмешательству.

К заболеваниям пищеварительного тракта, в основе которых лежит I тип аллергических реакций, относятся оральная аллергия, синдром и немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность. Эозинофильные поражения ЖКТ (эозинофильные эзофагит, гастрит, энтерит и колит) протекают с участием как IgE-зависимых, так и не-IgE-зависимых механизмов. В основе аллергического проктоколита и энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, лежат клеточно-опосредованные аллергические реакции.

При аллергическом поражении полости рта непосредственно после контакта с пищевым аллергеном развивается отек губ, языка, слизистой оболочки щек. Возможен афтозный стоматит, катаральный гингивит. Наиболее частая причина – употребление овощей и фруктов, например, киви, манго, папайи, кокосового ореха. Развитию орального аллергического синдрома нередко предшествует пыльцевая сенсибилизация [19].

Немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность чаще развивается при спорадическом употреблении аллергена. У детей раннего возраста через несколько минут после кормления на фоне удовлетворительного самочувствия и нормальной температуры возникает повторяющаяся рвота. Для детей старшего возраста характерны тошнота, гиперсаливация, интенсивные боли в эпигастрии, выраженная болезненность в эпигастриальной и пилорoduodenальной областях. При эндоскопии наблюдают отек и гиперемия слизистой, резкое повышение секреции желудочного сока, усиление перистальтики желудка, спазм привратника и антиперистальтические волны.

Аллергический эозинофильный эзофагит развивается у детей разных возрастных групп. Он характеризуется клиникой гастроэзофагеального рефлюкса, дисфагией, интермиттирующей рвотой, снижением аппетита, болями в животе, раздражительностью, нарушением сна, отсутствием эффекта от стандартной антирефлюксной терапии. Для гистологической картины болезни характерна эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода. Эозинофильный гастрит, энтерит и колит редко протекают в изолированной форме, в большинстве случаев наблюдается сочетанное поражение – гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит. Патологический процесс может затрагивать разные слои пищеварительной трубки – от слизистой до субсерозного слоя. Морфологически поражение, как правило, носит фокальный характер, от глубины эозинофильной инфильтрации зависит клиническая симптоматика. При поражении слизистой оболочки клиническая симптоматика складывается из сочетания тошноты, рвоты и диареи; если в процесс вовлекается мышечный слой, в клинической картине преобладают признаки нарушений моторики ЖКТ – метеоризм, тошнота, рвота. При морфологическом исследовании биоптата слизистой наблюдаются эозинофильная инфильтрация, гиперплазия базальной зоны, нарушение высоты ворсинок [15, 16, 19].

У детей раннего возраста могут наблюдаться кишечные колики как проявление ПА. Приступ развивается остро. Характерен громкий пронзительный крик, ребенок морщится, кричит, лицо краснеет. Живот напряжен, ноги подтянуты к животу. Приступ возникает вскоре после кормления. Симптомы исчезают при назначении гипоаллергенной диеты.

Аллергическое поражение нижних отделов пищеварительного тракта характерно для детей первых месяцев жизни. Клинические симптомы появляются через

2–5 нед. после введения в рацион пищевого аллергена, чаще всего белков коровьего молока. Наблюдаются беспокойство после кормления, колики, вздутие живота, неустойчивый слизистый стул с примесью крови. В копрограмме – лейкоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки, нити фибрина. При ректороманоскопии – цианотичная, кровоточащая слизистая кишечника. Исследование биоптата слизистой толстой кишки выявляет инфильтрацию эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки эозинофилами [20].

Одним из проявлений гастроинтестинальной формы ПА является энтеропатия, индуцированная пищевыми белками. Сложность диагностики заключается в морфологическом сходстве с целиакией. Среди причин на первом месте – белки коровьего молока, реже – злаки, в том числе глютен, рыба, морепродукты, яйца, соя. Развитие заболевания возможно с периода новорожденности, в клинической картине доминируют диарея, рвота, кишечные колики и другие признаки мальабсорбции, задержка физического развития. При гистологическом исследовании обнаруживают атрофию слизистой тонкой кишки с развитием мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. От целиакии энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, отличается отсутствием характерных морфометрических изменений и повышения титра специфических антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию [21].

Поражения органов дыхания как проявление аллергии на пищу, как правило, сопутствуют аллергическому поражению кожи и органов пищеварения, но могут встречаться и изолированно. Попадание аллергенов в дыхательные пути в основном происходит гематогенно, в редких случаях – после аспирации молока во время кормления. Наиболее часто встречаются бронхиальная астма, аллергические ринит, ла-

ринготрахеит. Описаны рецидивирующие пневмонии, легочные эозинофильные инфильтраты. Аллергия к коровьему молоку у детей с синдромом Гейнера проявляется одышкой, кашлем, обструкцией, лихорадкой, задержкой роста; при лабораторном и инструментальном обследовании обнаруживают анемию, эозинофилию, инфильтраты в легких, легочный гемосидероз [1, 3, 5, 22].

Редким, но наиболее тяжелым проявлением ПА является анафилактический шок. Летальность при некоторых формах шока может достигать 70% случаев. Клиническая симптоматика анафилактического шока, развившегося в результате реакции на антигены пищевых продуктов, не отличается от других этиологических вариантов, например при лекарственной, инсектной аллергиях. Характерна быстрота развития, выраженная тяжесть состояния больного, обусловленная коллапсом, асфиктическим синдромом, поражением головного мозга с развитием судорог и потерей сознания. Известны сообщения, указывающие на возможность развития синдрома внезапной смерти как результат молниеносной формы шока при сенсибилизации к белкам коровьего молока [5, 23].

Доказана несомненная связь ПА к молоку и развития у детей судорожного синдрома, в том числе эпилепсии, приступов мигрени. У детей с атопическим дерматитом возможны затяжные эпизоды субфебрильной температуры, длящиеся несколько месяцев. В некоторых случаях сенсибилизации к белкам молока у детей могут наблюдаться эпизоды профузного потоотделения, в основном в ночные часы [1, 5].

Преходящие реакции со стороны системы крови в виде снижения числа лейкоцитов и тромбоцитов как проявление пищевой аллергии развиваются достаточно часто. В силу своей кратковременности и в большинстве случаев незначительной выраженности распознаются в очень редких слу-

чаях. Тяжелые гематологические реакции, как и анафилактический шок, являются состояниями с возможным неблагоприятным исходом, требующими интенсивного лечения.

Аллергическая гранулоцитопения после употребления продуктов-аллергенов развивается внезапно, проявляется слабостью, ознобом, увеличением лимфоидных органов, позже появляется боль в горле, некротическая ангина. Для тромбоцитопении также характерна лихорадка, помимо этого отмечаются геморрагические высыпания на коже, боли в животе, суставной синдром, изменения в анализах мочи в виде протеин- и гематурии [3, 24].

До настоящего времени одним из наиболее спорных остается вопрос взаимосвязи ПА и заболеваний сердечно-сосудистой системы и суставов, несмотря на весомые теоретические предпосылки, говорящие в пользу подобной связи. Статистически подтверждена роль ПА на белки коровьего молока в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста, а в эксперименте на животных показано влияние введения молока на формирование изменений в синовиальных оболочках, сходных с таковыми у людей, страдающих ревматоидными заболеваниями [3, 24]. Пищевая сенсибилизация может лежать в основе развития нефротического синдрома, ортостатической протеинурии [1, 3].

Диагностика ПА основана на анализе данных анамнеза, результатов аллергологического и лабораторного обследования. Аллергологический анамнез позволяет установить связь проявлений болезни с употреблением определенных пищевых продуктов. Выяснить необходимые данные помогает ведение пищевого дневника, элиминационная диетодиагностика. При сборе анамнеза необходимо учитывать, что даже типичные анафилактические реакции на пищу, относящиеся к немедленным, могут клинически

протекать в несколько фаз, с усилением симптомов через несколько часов или даже суток от момента контакта с аллергеном.

Важную информацию при обследовании дают кожные пробы с пищевыми аллергенами (скарификационные, прик-тест, patch-тест). Данные исследования информативны для диагностики аллергических реакций на пищевые аллергены, протекающих по IgE-зависимому механизму. Результаты кожного тестирования принимаются во внимание при подтверждении данными анамнеза или провокационного теста.

Золотым стандартом диагностики ПА являются провокационные оральные тесты. Их проводят у детей старшего возраста двойным слепым плацебо-контролируемым методом только в условиях стационара. У детей младше 3 лет осуществляют открытый провокационный тест под контролем обученного персонала: назначается подозреваемый пищевой продукт в его нормальном, незамаскированном виде. Не рекомендуется проводить провокационный тест с рыбой, яйцами, молоком и арахисом ввиду высокого риска системных аллергических реакций [3, 25].

При распространенном аллергическом поражении кожи рекомендуется проведение диагностики *in vitro*. Используют различные варианты иммунологических методов (флюоресцентные иммуноферментные методы, ELISE, МАСТ-CLA, RASTCAP). Иммунологическая диагностика позволяет выявить аллерген-специфические IgE к предполагаемым аллергенам. Исследования последних лет показали, что уровень специфических IgG свидетельствует только об употреблении этого продукта в прошлом и в связи с этим не является значимым для диетических рекомендаций пациенту [3, 26].

Наибольшие сложности для врача и пациента представляют случаи ПА, обусловленной неIgE-опосредованными механизмами. В литературе отсутствуют данные

о достаточной достоверности каких-либо лабораторных методов диагностики этих видов аллергии.

Частое поражение желудочно-кишечного тракта у детей при ПА диктует необходимость проведения комплексного обследования состояния и функции пищеварительных органов. Следует помнить, что аллергическое поражение ЖКТ при эндоскопии также не имеет специфических маркеров.

Как правило, наблюдаются отек и гиперемия слизистой, повышение секреции желудочного сока, усиление перистальтики, спазмы и антиперистальтические волны, при ректороманоскопии – цианотичная, кровоточащая слизистая, лимфонодулярная гиперплазия. Определить специфику воспалительного процесса в пищеварительных органах в данном случае позволяет только гистологический

анализ, выявляющий эозинофильную инфильтрацию [26].

Таким образом, для своевременной диагностики ПА и успешной реабилитации больного требуются тщательно собранный анамнез и комплексное обследование с привлечением современных методов, учетом возраста, индивидуального спектра сенсибилизации пациента, особенностей клиники болезни. ■

Список литературы

1. Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. М., 1983.
2. Molkow P. Food Allergies. Brussels, 2000.
3. Пищевая аллергия у детей / Под ред. И.И. Балаболкина. М., 2006.
4. Боровик Т.Э. Профилактика пищевой аллергии у детей // Рос. пед. журн. 2004. №2. С. 61–63.
5. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. Л., 1986.
6. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами / Под ред. Л.Ф. Казначевой. Новосибирск, 2000.
7. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангио-отек». Рекомендации для практических врачей / Под общ. ред. И.С. Гущина, Н.И. Ильиной. М., 2007.
8. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2009.
9. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз // Лечащий врач. 2003. №5. С. 3–7.
10. Benno Y., Sawada K., Mitsuoka T. The Intestinal Microflora of Infants: Composition of All Flora in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants // Microbiol. Immunol. 1984. Vol. 28. P. 975–986.
11. Никитенко В.И., Сапрыкин В.Б., Матвеева О.И., Блинова В.М. Новые данные о механизме формирования и регулирующей роли нормальной микрофлоры кишечника у детей // Материалы VI Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро-2004» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2004. №2–3. С. 101–102.
12. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2001.
13. Kalliomaki M., Salonen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in Primary Prevention of Atopic Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 1076–1079.
14. Kijavainen P.V., Apostolou E., Arvola T., Salminen S.J., Gibson G.R., Isolauri E. Characterizing the Composition of Intestinal Microflora as a Prospective Treatment Target in Infant Allergic Disease // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2001. Vol. 32. P. 1–7.
15. Клиническая аллергология и иммунология / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М., 2009.
16. Минушкин О.Н., Зверков И.В. Хронический гастрит // Лечащий врач. 2003. №5. С. 24–31.
17. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М., 2002.
18. Булатова Е.М., Пирцхелава Т.Л., Богданова Н.М., Шестакова М.Д., Завьялова А.Н. Опыт применения современной формулы на основе козьего молока в питании детей первого года жизни // Вопр. современной педиатрии. 2005. №4. С. 75–79.
19. Sicherer S.H. Clinical Aspects of Gastrointestinal Allergy in Childhood // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. 1609–1616.
20. Lace A.M., Whittington P.F., Hamilton S.R. Dietary Protein Induced Colitis in Breast – Fed Infants // J. Pediatr. 1982. Vol. 101. P. 906–910.
21. Heine R.G., Elsayed S., Hill D.J. Cow's Milk Allergy in Infancy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 2. P. 217–225.
22. Moissidis I., Chaidaroon D., Vichyanond P., Bahna S.L. Milk-Induced Pulmonary Disease in Infants (Heiner syndrome) // Pediatr. Allergy Immunol. 2005. Vol. 16, №6. P. 545–552.
23. Rost G.A. Cow Milk Allergy in Infants and Cot Death. The Unspecific Commulative Sensibilization // Med. Welt. 1963. Vol. 3. P. 154–156.
24. Massolo F., Ferrari E., Zoboli S., Venuta A. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Food Allergy: As Study on Possible Correlations // Pediatr. Med. Chir. 1998. Vol. 20, №6. P. 407–409.
25. Darsow U., Ring J. Airborne and Dietary Allergens in Atopic Eczema: A Comprehensive Review of Diagnosis Tests // Clin. Exp. Dermatol. 2000. Vol. 25, №7. P. 544–551.
26. Новик Г.А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Лечащий врач. 2011. №4. С. 54–61.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник НГУ», Том 12, выпуск 1, 2014, стр. 110–117.

Клинические аспекты применения интерферонов при ОРВИ у детей



Орынбасарова К.К.

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

У детей раннего возраста острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют до 70% от всех регистрируемых заболеваний и являются одной из основных причин госпитализации. Разработка и внедрение перспективных средств терапии и профилактики ОРВИ представляют важную медицинскую и социальную проблему [1, 2].

Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, проблема лечения и профилактики ОРВИ до сих пор остается чрезвычайно актуальной. **Достаточно широкое применение при вирусных респираторных инфекциях нашли препараты интерферона. Применение интерферонов при ОРВИ у детей уже относится к традиционным направлениям терапии, как факторы защиты и средства поддержания иммунитета, обладающие широким спектром профилактического и лечебного действия. Применение интерферонов также способствует значительному снижению риска развития ОРВИ, уменьшению частоты рецидивов и хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения респираторных инфекций, способствует предупреждению их осложнений и влияет на повышение эффективности терапии [3, 4].**

Интерфероны (ИФН) – группа аутогенных гликопротеинов, биомеханизм действия которых связан с противовирусным эффектом в результате синтеза белков, ингибирующих синтез вирусной ДНК (РНК) и обладающих иммуномодулирующим эффектом – способностью усиливать экспрессию антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличивать активность цитотоксических Т-клеток и естественных киллеров [1].

Существует три иммунологически различных класса ИФН: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ . По происхождению ИФН разделяются на две группы: природные и рекомбинантные интерфероны. К ИФН природного происхождения относятся лейкоцитарный ИФН (ИФН- α), синтезируемый соответственно стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека; фибробластный ИФН (ИФН- β), получаемый из культуры фибробластов человека; Т-лимфоцитарный ИФН (ИФН- γ). К искусственно

синтезируемым ИФН относится **рекомбинантный ИФН- α** , который представляет собой **высокоочищенный ИФН- α** , получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии.

В основе действия интерферона лежит нарушение процесса трансляции и сборки информационной РНК. Интерфероны действуют через существующую в клетке систему регуляции синтеза нуклеиновых кислот, активируя ферменты и ингибиторы, блокирующие трансляцию или приводящие к деградации вирусной генетической информации. **Роль интерферонов в противовирусной защите подтверждается наличием строгой корреляции между уровнем продукции эндогенного ИФН и выздоровлением, усугублением тяжести болезни при подавлении активности эндогенного интерферона, и, наконец, профилактическое лечение интерфероном позволяет предотвратить развитие вирусной инфекции [5, 6].**

Клиническая значимость интерферонов определяется анти-вирусной, иммуномодулирующей активностью, а также противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. Противовирусный эффект заключается в подавлении синтеза вирусной РНК, подавлении синтеза белков оболочки вируса, активации внутриклеточных ферментов протеинкиназы и аденилатсинтетазы, разрушающих вирусную РНК. Иммуномодулирующий эффект связан с их способностью регулировать взаимодействие клеток, участвующих в иммунном ответе [5, 7].

Современная тенденция терапии вирусных инфекций предполагает применение препаратов ИФН не только при тех заболеваниях, где они являются абсолютно незаменимыми (вирусные гепатиты и папилломатоз), но и при респираторных вирусных инфекциях.

Возбудителями острых респираторных вирусных инфекций являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, реовирусы и риновирусы, энтеровирусы типа Коксаки и ЕСНО. Большинство возбудителей ОРВИ – РНК-содержащие вирусы. Все виды интерферонов оказывают большое влияние на течение РНК-вирусных инфекций. Только в вирион аденовируса входит ДНК, аденовирусы наименее чувствительны к интерферонам. Интерферон не только самостоятельно влияет на микроорганизмы и злокачественные опухоли, но и активирует другие факторы защиты – макрофаги и естественные киллеры.

В качестве противовирусных препаратов при ОРВИ наиболее широко используются рекомбинантные альфа-ИФН. Все они представляют собой рекомбинантную форму человеческого альфа2-ИФН, поэтому их фармакологическое действие сходно. В зависимости от содержания

аминокислот выделяют альфа2а-ИФН и альфа2b-ИФН, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности. Разработанные в последние годы пегилированные ИФН, получаемые путем присоединения к молекуле ИФН полиэтиленгликоля, обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью.

В клинической практике одним из первых препаратов интерферона применялся человеческий лейкоцитарный интерферон. Наряду с целым рядом положительных качеств он имел и недостатки. Так, даже при применении самых совершенных систем контроля невозможно полностью исключить риск загрязнения полученного препарата вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В, С, D, цитомегаловируса [6]. Кроме того, несмотря на высокоэффективные методы очистки получаемого сырья, невозможно полностью избавиться от балластных белков, следовательно, препараты человеческого лейкоцитарного интерферона потенциально могут являться аллергенами. Одним из недостатков была также недостаточная стабильность состава [8]. В настоящее время лейкоцитарные ИФН практически не применяются.

Поэтому на смену естественным интерферонам пришли рекомбинантные формы препаратов с интраназальным, парентеральным и ректальным способом введения, такие как Назоферон, виферон, гриппферон, лаферобион, реаферон и другие.

У детей при ОРВИ чаще применяют препараты экзогенных рекомбинантных ИФН для интраназального введения, имеющих специфическую активность [9]. Под действием интерферонов происходят изменения топографии клеточной мембраны, что препятствует

фиксации вируса и пенетрации его в середину клетки. Система интерферонов формирует защитный барьер на пути вирусов намного раньше, чем специфические защитные реакции иммунитета, путем стимуляции резистентности клеток, делая клетки не способными для размножения вирусов [1].

Имеется положительный опыт применения препарата Назоферон производства ПАО «Фармак» (Украина) при лечении ОРВИ у детей (руководитель клинического исследования: заведующий кафедрой детских инфекционных заболеваний Национального медицинского университета им. акад. А.А. Богомольца МЗ Украины, д.м.н., профессор С.О. Крамарев, 2008).

«Назоферон» является препаратом рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b. Представляет собой бесцветную жидкость, выпускается в виде капель и спрея с содержанием интерферона альфа-2b не меньше 100 000 МЕ/мл во флаконах по 5 мл.

Показания к применению препарата «Назоферон»:

1. Лечение ОРВИ, гриппа, простудных заболеваний:
 - ❖ у детей от рождения и взрослых, включая беременных женщин;
 - ❖ у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей.
2. При контакте с больными ОРВИ и гриппом.
3. При переохлаждении.
4. При сезонном повышении заболеваемости.
5. В организованных коллективах (детских и взрослых), среди контингентов группы риска – медицинских работников, учителей, особенно в период эпидемии.

Способ применения и дозы

При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ (на протяжении 5 дней):

назоферон

естественная противовирусная
защита организма ребенка!



рекомбинантный интерферон альфа-в
для лечения и профилактики ОРВИ у
взрослых и детей от 1 месяца

оказывает противовирусное,
противовоспалительное
и иммуномодулирующее действие

при появлении первых симптомов
позволяет избежать последующего
развития заболевания



ИНСТРУКЦИЯ к применению медицинского препарата НАЗОФЕРОН®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ НАЗОФЕРОН

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ Интерферон альфа 2b

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Спрей назальный 100000 МЕ/мл, 5мл
Капли назальные 100000 МЕ/мл, 5мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

НАЗОФЕРОН – противовирусное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипролиферативное средство. Интерферон является медиатором иммунитета и имеет выраженную тканевую специфичность. Благодаря своим эффектам интерферон защищает организм от возбудителей инфекционных заболеваний (вирусов, бактерий, микоплазм, патогенных грибов и др.).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение ОРВИ, простудных заболеваний:
– у детей от 1 месяца и взрослых;

- у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей;
- при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах (детских и взрослых), среди контингентов «риска» – медицинских работников, учителей и др., особенно в период эпидемии.
- тяжелые формы аллергических заболеваний в анамнезе.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

В единичных случаях:
– сыпь на коже
– сухость слизистых носовых ходов

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b и другим компонентам, входящим в состав препарата

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Вводят в каждый носовой ход соответственно способу применения и дозирования.
После закапывания рекомендуется помассировать

пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Препарат применяют детям от 1-го года. /спрей/
Препарат применяют детям от 1 месяца. /капли/

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Нет данных о применении НАЗОФЕРОНА у беременных и кормящих грудью женщин.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТОМ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не влияет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С. Срок годности после вскрытия флакона 10 суток.



РК-БП-5№020645 от 18.06.2014
РК-БП-5№020632 от 11.06.2014

г. Алматы, ул. Амангельды, 59А, БЦ "Шартас", 9 этаж
Тел. +7 (727) 267 64 63
e-mail: a.liadobruk@gmail.com, декабрь 2014 г.

1. Детям до 1 года (с 1 месячного возраста) по 1 капле 5 раз в день (разовая доза – 8000 МЕ, суточная доза – 40 000 МЕ).
2. Детям от 1 до 3 лет по 2 капли (спрей-дозы) 3–4 раза в день (разовая доза: капли – 16 000 МЕ, спрей – 20 000 МЕ; суточная доза: капли – 48 000–64 000 МЕ, спрей – 60 000–80 000 МЕ).
3. Детям от 3 до 14 лет по 2 капли (спрей-дозы) 4–5 раз в день (разовая доза: капли – 16 000 МЕ, спрей – 20 000 МЕ; суточная доза: капли – 64 000–80 000 МЕ, спрей – 80 000–100 000 МЕ).
4. Взрослым по 3 капли (спрей-дозы) 5–6 раз в день (разовая доза: капли – 24 000 МЕ, спрей – 30 000 МЕ, суточная доза: капли – 120 000–144 000 МЕ, спрей – 150 000–180 000 МЕ).

Как видно из аннотации препарата, «Назоферон» можно рекомендовать с 1-месячного возраста. Предыдущие препараты Альфа-ИФН не назначали детям до 1 года, Пег-ИФН у детей не применяется. Поэтому одним из преимуществ препарата «Назоферон» считается отсутствие возрастных ограничений и удобные лекарственные формы (интраназальные капли и спрей).

На основе исследования украинские ученые сделали вывод, что

антибактериальные эффекты интерферонов открывают возможную перспективу использования препарата «Назоферон» не только при острых респираторных вирусных заболеваниях, но и при бактериальных инфекциях.

Применение препарата «Назоферон» при острых респираторных вирусных заболеваниях у детей не дает возможности истощаться компонентам иммунной системы. Из литературных данных известно, что при острых вирусных инфекциях, как правило, в первые два дня заболевания в крови пациентов повышается уровень сывороточного интерферона, а лейкоциты дают более низкий интерфероновый ответ. Это можно объяснить тем, что лейкоциты уже выработали свой интерферон, а он, как и другие компоненты иммунной системы, не может синтезироваться в неограниченном количестве, любая система организма имеет свой резерв [1].

Общеизвестным является тот факт, что пребывание больных в респираторном отделении сопряжено с опасностью наложения новой вирусной инфекции в раннем периоде реконвалесценции основного заболевания. В проведенном исследовании повторного инфицирования на фоне приема препарата «Назоферон» зарегистрировано не было [10].

По данным отчета исследования переносимость препарата «Назоферон» была хорошей. Отказов от приема препарата не наблюдалось. Побочных действий в виде аллергических реакций не наблюдалось. Пациентами и их родителями было оценено удобство применения препарата как хорошее (33%) и удовлетворительное (67%). Основным недостатком явилась необходимость хранения препарата в холодильнике и подогрева непосредственно перед применением. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при лечении препаратом «Назоферон» острых респираторных вирусных заболеваний отчетливый хороший эффект был достигнут у всех детей [10].

С учетом высокой восприимчивости детей раннего возраста к респираторным вирусам, одним из существенных преимуществ «Назоферона» является применение препарата, начиная с 1-месячного возраста. Таким образом, данные литературы по исследованию интраназального использования рекомбинантного интерферона альфа-2b (Назоферон), учитывая эффективность, безопасность, удобство применения, может быть рекомендовано для клинической практики при лечении острых респираторных заболеваний у детей. ■

Список литературы

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 312 с.
2. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment in children // Ped. Inf. Dis. 2001. 2. 127–133.
3. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач. 2006. №9. С. 50–56.
4. Ершов Ф.И. Современная иммунопрофилактика и терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Consilium medicum. 2009. №11. С. 79–82.
5. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов. М.: Триада-Х, 2002. 136 с.
6. Крамарев С.А. Лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Рациональная фармакотерапия. 2008. №3/2. С. 24–28.
7. Смирнов В.С. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. СПб: АЙСИНГ, 2012. 56 с.
8. Ершова И.Б., Косенко В.С., Осычнюк Л.М., Осипова Т.Ф., Мочалова А.А. Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей // Здоровье ребенка. 2009. №2(17). С. 20–23.
9. Колобухина Л.В. Виферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. 2003. №5. С. 306.
10. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю.А. и др. Интерферонотерапия при ОРВИ у детей // Здоров'я України. 2011. Тематический номер. С. 72–73.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса: случай у ребенка раннего возраста



Каладзе Н.Н.¹, Юрьева А.В.¹, Гафарова Л.Д.¹,
Филимоненкова В.А.², Шипунова Т.И.³, Писаренко А.С.³

¹ ГУ «Крымский государственный университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

² Крымское республиканское учреждение «Детская клиническая больница», г. Симферополь

³ Городская детская клиническая больница №3, г. Симферополь

Среди всех патологических состояний у детей особое место занимают геморрагические нарушения, что обусловлено потенциально высоким риском развития серьезных осложнений [1–3]. Причинами этого, как правило, являются поздняя диагностика и неадекватная терапия.

Приведен клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса у ребенка 3 лет. Отмечены трудности ранней диагностики данного заболевания. Привлечено внимание педиатров и семейных врачей к совокупности ранних специфических и неспецифических симптомов гистиоцитоза.

Гистиоцитозы представляют собой группу заболеваний, разнообразных по клиническим проявлениям и прогнозу, которые объединяет пролиферативный процесс в моноцитарно-макрофагальной системе с накоплением в очагах поражения патологических гистиоцитов и формированием специфических гранулем. Современная классификация гистиоцитозов включает три нозологические формы: гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), злокачественный гистиоцитоз и вирус-ассоциированный гемофагоцитарный синдром [2].

ГКЛ – довольно редкое заболевание, ежегодная частота возникновения которого составляет

от 0,5 до 2 случаев на 100 тыс. детского населения. Преимущественно болеют дети до 15 лет, чаще мальчики, чем девочки. Средний возраст на момент диагностики составляет около 3 лет. Этиология и патогенез ГКЛ до конца не известны. Вероятна иммунопатологическая и опухолевая природа заболевания. В пользу иммунопатологической природы ГКЛ свидетельствуют высокая частота спонтанных ремиссий, низкая летальность (у детей – 15%, у взрослых – 3%) и отсутствие хромосомных аномалий в клетках из очагов поражения. В пользу опухолевой природы – клональный характер пролиферации клеток Лангерганса в очагах поражения [5].

Клинические проявления ГКЛ крайне разнообразны, что представляет главную трудность в постановке данного диагноза. Кожные проявления заболевания характеризуются полиморфизмом. Сыпь может иметь как ограниченную локализацию, так и генерализованный характер. Морфологиче-

ские элементы сыпи представлены чаще всего папулами красно-коричневого цвета, с геморрагическим компонентом. Могут быть корочки и изъязвления. Ксантомы могут быть единичными или впоследствии сливаются, давая основания для постановки диагноза «ксантоматоз». На волосистой части головы – проявления себорейной экземы. Поражение ушей проявляется отитом с гнойным отделяемым и мацерацией кожи. Возможно сочетание поражения височной кости и уха (мастоидит). Поражение костной системы – самое частое проявление ГКЛ. Иногда при бессимптомном течении заболевания костный очаг обнаруживают случайно. Дефекты в костной ткани имеют овальную или неправильную форму, отграничены от здоровых участков слабовыраженной зоной склероза. Встречаются единичные или множественные очаги деструкции в костях черепа, тазовых костях, лопатках, реже – в бедренных костях, позвонках, ребрах, нижней челю-

сти. Не описано поражение костей кисти и стопы. Поражение легких является частью генерализованного процесса у детей и прогностически неблагоприятным симптомом. У взрослых же, напротив, в 50–60% случаев встречается изолированное поражение легких, которое, несмотря на диффузный характер, может не проявляться клинически [3]. Спленомегалия встречается в 20–30% случаев, чаще у детей раннего возраста. Гепатомегалия может быть при генерализованных формах ГКЛ, протекает с преимущественным нарушением белково-синтетической функции или с преимущественными холестатическими нарушениями и является неблагоприятным фактором в плане формирования цирроза и печеночной недостаточности. Одним из характерных симптомов при поздней диагностике ГКЛ является несахарный диабет как следствие первичного вовлечения гипофиза или результат вторичного вовлечения гипоталамуса при поражении орбиты, мастоидального отростка либо основной кости [4]. Вовлечение в процесс костного мозга проявляется анемией, тромбоцитопенией или панцитопенией. У пациентов с полиорганным поражением при ГКЛ вовлечение так называемых органов риска, к которым относят костный мозг, селезенку и печень, чаще всего ассоциировано с плохим ответом на стандартную терапию и неблагоприятным прогнозом [6].

Верификация диагноза проводится при помощи биопсии пораженных очагов. Морфологическим субстратом является патологическая клетка Лангерганса, которая фенотипически сходна с нормальной клеткой Лангерганса, но имеет иммуногистохимические (ИГХ) отличия. Клетка напоминает моноцитарный элемент диаметром 12–25 мкм, содержит центрально расположенное или слегка эксцентрическое ядро, умеренное количество гомогенной цитоплазмы. Ядро может быть складчатым или с зазубренными краями, с 1–3 базофильными ядрышками. В клет-

ках может быть скопление липидов («ксантомная клетка», «пенная клетка»). Кроме того, определяется скопление лимфоцитов, эозинофилов, фагоцитирующих гистиоцитов, нейтрофилов. При ультраструктурном – определяют гранулы Бирбека, напоминающие теннисную ракетку. При иммуногистохимическом исследовании выявляют CD1a (ОКТ6) антиген на поверхности гистиоцитов. Специфических критериев, позволяющих поставить диагноз ГКЛ по данным ультразвукового исследования, рентгенографии, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии, не существует. Данные методы лишь определяют распространенность и локализацию процесса.

Тактика лечения больных с ГКЛ зависит от распространенности поражения. При единичном очаге возможна выжидательная тактика, применение глюкокортикостероидов, локальное облучение или хирургическое удаление пораженного участка. При многоочаговых поражениях кожи, кроме использования глюкокортикостероидов, – ультрафиолетовое облучение с применением фотосенсибилизаторов (PUVA-терапия), а также химиотерапия. При плохом прогнозе возможна трансплантация костного мозга, но при ГКЛ она используется в очень редких случаях. В случае развития несахарного диабета проводится терапия десмопрессином, при задержке роста – терапия гормоном роста.

Представленный нами клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса является примером поздней диагностики (при развившихся осложнениях) и сложного диагностического поиска при постановке данного диагноза.

Мальчик Г., 3 года 2 мес., поступил в эндокринологическое отделение ДГКБ №3 города Симферополя по направлению детского эндокринолога с жалобами на потерю массы тела, частые мочеиспускания, особенно в ночное время

(4–5 раз за ночь), жажду (более 3 литров жидкости в сутки), склонность к запорам, периодическое «покашливание», нарушение носового дыхания. Предварительный диагноз при поступлении: несахарный диабет.

Из анамнеза известно: родился от 1-й беременности, 1-х родов, в срок, перенес внутриутробную гипоксию. Масса тела при рождении – 2980 г, рост – 50 см. Раннее развитие по возрасту. До 1 года наблюдался неврологом по поводу гидроцефалии, получал курсы дегидратационной терапии. В течение последнего года лечился у дерматолога по поводу себорейного дерматита, в 2 года 8 мес. ребенок перенес обструктивный бронхит; в 3 года – острую респираторную вирусную инфекцию; в 3 года 1 мес. была проведена ревакцинация «АКДС + полиомиелит». Самочувствие ребенка ухудшалось в течение последнего месяца, когда появились указанные жалобы. При первом обращении к участковому врачу в этот же день ребенок осмотрен эндокринологом; в общем анализе мочи (ОАМ) (cito!) – удельный вес 1001; направлен в специализированный стационар для уточнения диагноза и подбора терапии.

Объективно на момент поступления состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные, сухие, тургор снижен, тени под глазами, губы сухие. Дыхание через нос затруднено. На всей волосистой части головы – мокнутие, корочки, следы расчесов. Голова гидроцефальной конфигурации. Асимметрия глазных щелей – птоз век. Подкожная жировая клетчатка развита слабо. Пониженного питания – индекс массы тела 13,8 кг/м² (ниже –2G). Рост – 97 см, вес – 13 кг. Живот увеличен в объеме, доступен пальпации. Печень +2,5 см, селезенка не пальпируется. Сердечно-сосудистая система – без особенностей. Над легкими дыхание жесткое, хрипов нет; при перкуссии – легочный звук. В течение месяца наблюдается полиурия,

никтурия, ночной энурез. Стул 1 раз в 2–3 дня, оформленный.

При обследовании: общий анализ крови (ОАК) без патологии, в ОАМ – низкий удельный вес (1005), в анализе мочи по Зимницкому: диурез 3200 мл, преобладание ночного диуреза над дневным, гипоизостенурия (1001–1005), повышение уровня b-липопротеидов в биохимическом анализе крови. Ребенок консультирован дерматологом (диагноз: гнейс), аллергологом (диагноз: себорейный дерматит с экзематизацией), лор-врачом (диагноз: аллергический ринит, серные пробки), хирургом-ортопедом (патологии не выявлено).

На рентгенограмме черепа в боковой проекции (рис. 1): над передней и средней черепными ямками тень средней интенсивности, булавовидной формы; турецкое седло округлой формы, с четкими контурами, размер 8×7 мм. На рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено. Данные рентгенографии черепа послужили поводом для проведения КТ головного мозга (рис. 2): справа в большом крыле основной кости кпереди от овального отверстия выявлен дефект размерами 17×25 мм. Слева в верхней стенке орбиты – дефект размерами 16×20 мм. На этом же уровне в чешуе лобной кости – дефект 5×6 мм. Края костных дефектов волнистые, четкие. В области дефектов – содержимое мягкотканной плотности. Очаговых изменений головного мозга не выявлено. КТ-признаков микроаденомы гипофиза не обнаружено.

Таким образом, учитывая наличие у ребенка симптомов несахарного диабета, кожных проявлений (себорейный дерматит с экзематизацией), поражений слизистой носа (клиника ринита), наружного слухового прохода (серные пробки), верхних дыхательных путей (редкий кашель), неврологических симптомов (птоз, расширение ликворных пространств), специфической картины поражения костей черепа на рентгенограмме

черепа и КТ головного мозга, диагностированы гистиоцитоз из клеток Лангерганса; несахарный диабет, центральная форма, средней степени тяжести.

С момента уточнения диагноза ребенок Г. получал в качестве заместительной терапии уропрес по 1 капс. (5 мкг) утром и вечером, под контролем диуреза. На фоне приема препарата в течение суток диурез восстановился (выпито 1250 мл, выделено 1380 мл).

На 4-й день ребенок консульти-

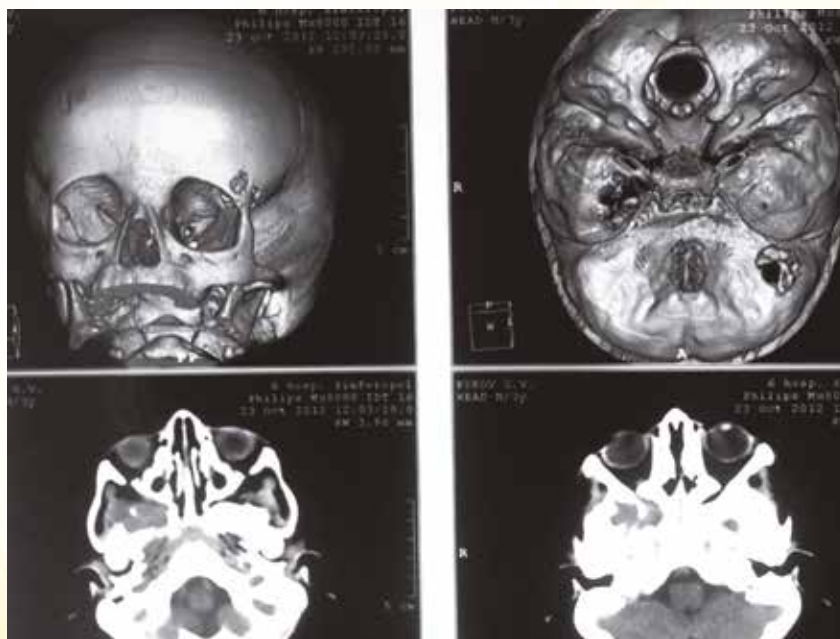


Рисунок 2. Компьютерная томография головного мозга ребенка Г., 3 года 2 мес.

рован онкогематологом Крымского республиканского учреждения «Детская клиническая больница» (КРУ «ДКБ») и на следующий день госпитализирован в онкогематологическое отделение КРУ «ДКБ» для дальнейшего обследования и лечения.

Данные дополнительных методов обследования, полученные в КРУ «ДКБ»: при спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга, грудной, брюшной полости с в/в контрастированием выявлены дефекты в костях черепа, мягкотканый компонент в брыжейке тонкой кишки. Очаговых изменений головного мозга не обнаружено. Данные миелограммы (заключение референс-лаборатории «ОХМАТДЕТ»): препараты



Рисунок 1. Рентгенография черепа в боковой проекции ребенка Г., 3 года 2 мес.

нормоцеллюлярны с сохранением основных костномозговых индексов в пределах нормы. Выявлены единичные макрофаги с признаками гемофагоцитоза. Убедительных данных в пользу вовлечения костного мозга в опухолевый процесс нет. Проведена биопсия кожи головы, шейного лимфоузла, трепанобиопсия передних подвздошных остей, ИГХ исследование биоптатов в лаборатории Л.М. Захарцевой. Заключение: морфологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования в пользу гистиоцитоза из клеток Лангерганса с поражением костей, кожи, лимфоузла. При остеосцинтиграфии: очагов патологического накопления радиофармпрепарата в скелете не выявлено. Реносцинтиграфия:

филтрационно-выделительная функция почек сохранена, косвенные признаки правостороннего вторичного пузырно-мочеточникового рефлюкса. К моменту начала инициального курса терапии в ОАК отмечалось снижение уровня гемоглобина, тромбоцитоз, в биохимических анализах крови в динамике признаков вовлечения в патологический процесс печени и нарушений электролитного обмена за период наблюдения не выявлено. Осмотрен эндокринологом (диагноз: синдром несахарного диабета, продолжить заместительную терапию), неврологом (органической патологии центральной нервной системы не обнаружено).

На основании анамнеза, клинической картины, вышеизложенных данных заболевания ребенку выставлен заключительный диагноз: гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением костной системы, кожи, лимфоузлов, брыжейки; несахарный диабет, центральная форма, средней степени тяжести.

После уточнения диагноза проводилась терапия по протоколу LCH-III, инициальный курс: винбластин – 6 мг/м² в/в струйно, №6, 1 раз в 7 дней; преднизолон – 40 мг/м²/сут., 4 недели с отменой за 2 недели. Стандартная сопроводительная терапия, профилактика осложнений – бисептол, флуконазол; при развитии инфекционных осложнений – амоксиклав, сульперазон. Проводилась терапия препаратами железа (актиферрин, мальтофер), симптоматическая терапия (креон, ацетилцистеин, препараты калия, кальция). Плановая заместительная терапия

десмопрессином – урорес по 1 капс. (5 мкг) 3 раза в сутки.

При оценке ответа на терапию отмечена положительная динамика. ИГХ-исследование: в препаратах трепанобиопсии тазовых костей данных о гистиоцитозе из клеток Лангерганса нет. Данные миелограммы в лаборатории «ОХМАТДЕТ»: в костном мозге повышенного содержания гистиоцитов не выявлено. СКТ: положительная динамика в виде отсутствия свежих костных дефектов, а также отсутствие накопления контраста в прежних дефектах костей черепа.

По данным международных исследований, общая выживаемость пациентов из группы высокого риска (мультисистемное поражение с вовлечением органов риска, к которым относят печень, селезенку, костный мозг и легкие) не превышает 70%. У пациентов с мультисистемным поражением без вовлечения органов риска (как в нашем клиническом случае) отмечена высокая частота развития рецидивов заболевания – в 58% случаев. Поздняя диагностика и, как следствие, позднее начало терапии (как у представленного пациента) и недостаточно интенсивные режимы терапии повышают риск развития осложнений (в частности, несахарного диабета, задержки роста, ортопедических проблем).

Таким образом, на сегодняшний день для врачей первого контакта с больным (педиатры и врачи общей практики) актуальной является проблема своевременной диагностики гистиоцитоза, определяющей тяжесть осложнений и прогноз заболевания.

Врач первого контакта с больным (врач общей практики, педиатр) должен заподозрить ГКЛ при наличии следующих симптомов:

- ❖ на рентгенографии – очаги остеолиза (кроме костей кисти и стопы);
- ❖ длительно текущий отит, мастоидит, не поддающийся обычной консервативной терапии;
- ❖ себорейный дерматит на волосистой части головы, ксантомагоз;
- ❖ лихорадка неясного генеза, часто ассоциированная с увеличением лимфоузлов, печени, селезенки, при исключении гемобластоза;
- ❖ увеличение лимфоузлов, и/или печени, и/или селезенки после исключения болезней печени и гемобластозов;
- ❖ диссеминированное поражение легких, дыхательная недостаточность без предшествующего длительного бронхита (на рентгенографии – сотовое легкое);
- ❖ несахарный диабет;
- ❖ экзофтальм при исключении эндокринной патологии, кроме несахарного диабета.

Врачу-клиницисту при обследовании пациентов с сочетанием вышеизложенных симптомов и подозрении на гистиоцитоз следует проводить современную морфологическую верификацию диагноза, своевременную и интенсивную терапию, что позволяет достичь стойкой ремиссии, снизить риск рецидивов, улучшить прогноз заболевания, в том числе добиться полного выздоровления. ■

Список литературы

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 2005. С. 628.
2. Детская онкология: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2002. 351 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с.
4. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007. 432 с.
5. Ланцовский Ф. Детская гематология и онкология. М.: Изд-во «Лори», 2005. 766 с.
6. Махонова Л.А. Гистиоцитарные заболевания у детей / Л.А. Махонова, Л.А. Дурнов. М.: Медицинское информационное агентство, 2004. 103 с.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», 8(59), 2014, стр. 59–63.

Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного (клинический разбор)



Заплатников А.Л., Дмитриева Ю.А., Шишкина С.В., Катаева Л.А., Бражникова О.В., Гавеля Н.В.
Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Среди всех патологических состояний у детей особое место занимают геморрагические нарушения, что обусловлено потенциально высоким риском развития серьезных осложнений [1–3]. Причинами этого, как правило, являются поздняя диагностика и неадекватная терапия.

Несвоевременная нозологическая верификация геморрагического синдрома нередко обусловлена недооценкой анамнестических данных, некорректной трактовкой клинических проявлений, а также ошибками интерпретации результатов лабораторного обследования [1–4]. Кроме этого, в ряде случаев причиной поздно установленного диагноза является терминологическая путаница, в результате которой у практикующего врача-педиатра может сложиться ошибочное представление о возрастных ограничениях для определенных видов геморрагических нарушений.

Так, общепризнанный термин «геморрагическая болезнь плода и новорожденного»; (код P53 по МКБ-10) с формальных позиций должен применяться только в тех случаях, когда витамин-К-дефицитная коагулопатия выявляется в перинатальный период. В то же время доказано, что дефицит витамина К в организме ребенка клинически может мани-

фестировать не только в период новорожденности, но и в последующие недели и даже месяцы жизни [5–9]. В этих случаях говорят о «поздней геморрагической болезни новорожденного». Однако корректность данного термина вызывает обоснованные сомнения, поскольку он применяется для обозначения геморрагического синдрома, проявившегося в постнеонатальный период. Ошибочная привязка дефицита витамина К только к периоду новорожденности создает предпосылки для игнорирования этих состояний при поиске причин геморрагических нарушений у детей в возрасте старше 1 мес. Недооценка роли витамин-К-дефицитных состояний в генезе геморрагического синдрома в постнеонатальном периоде может стать причиной поздней диагностики и риска развития серьезных осложнений. В качестве примера поздней верификации витамин-К-зависимой коагулопатии приводим собственное клиническое наблюдение.

Девочка в возрасте 1 мес. 11 дней с диагнозом «Гастродуоденальный рефлюкс? Эзофагит?» направлена участковым врачом-педиатром на госпитализацию в связи с частыми срыгиваниями и появлением прожилок коричневатого цвета в рвотных массах.

Из анамнеза известно: девочка от соматически здоровой женщины 26 лет. От первой беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре. Роды 1-е, самостоятельные на 38 нед., физиологические. Масса тела при рождении – 3100 г, рост – 51 см. Оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов. К груди приложена сразу после рождения. Грудь взяла активно. С 3-х сут. жизни отмечена иктеричность кожных покровов, что было расценено как проявление физиологической желтухи. В родильном доме вакцинирована против туберкулеза и гепатита В. Выписана из родильного дома на 4-е сут. в удовлетворительном состоянии.

Девочка с рождения на грудном вскармливании в свободном режиме. Прибавка массы тела за первый месяц жизни составила 1100 г. На фоне грудного вскармливания с первых дней жизни отмечались необильные срыгивания после кормления, расцененные как проявления младенческой регургитации, терапия не проводилась. В течение 3 нед. у ребенка сохранялась желтушность кожных покровов с постепенным угасанием. За 1 нед. до госпитализации срыгивания участились.

При поступлении в отделение состояние ребенка средней тяжести. Умеренно выраженная вялость. Кожные покровы бледные. На левом плече и в области левой груди плотноватые подкожные узелки до 1,0 и 0,5 см в диаметре соответственно (со слов матери – «из-за застеечек-клипсов на распашонке»). Слизистые влажные, чистые. Тоны сердца звучные, ритмичные, нежный систолический шум на верхушке. В легких дыхание пуэрильное. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +1,0 см. Стул самостоятельный, кашицеобразный, с небольшой примесью слизи. Мочеиспускание свободное. Очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует. В рефлюктате – скудные прожилки крови.

При поступлении проведены исследования клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, УЗИ внутренних органов с дополнительной оценкой функционального состояния гастроэзофагеальной области (водно-сифонная проба). При этом была выявлены

легкая нормохромная, нормоцитарная анемия: HGB 106 г/л, RBC $3,4 \times 10^{12}$, MCV 81 фл, MCH 26,1 пг, ЦП 0,93, умеренно выраженный тромбоцитоз: 612×10^9 . В биохимическом анализе крови отмечены незначительная гипербилирубинемия (общий билирубин – 30 мкмоль/л, прямой – 7 мкмоль/л) и умеренное повышение ЛДГ (1020 ед./л). Данные УЗИ внутренних органов свидетельствовали об отсутствии гастроэзофагеального рефлюкса, халазии и пилоростеноза.

В течение 1 сут. пребывания ребенка в отделении обратили внимание на продолжающееся кровотечение из мест забора крови для исследований. Учитывая сохраняющийся геморрагический синдром (кровотечение из мест инъекций, прожилки крови в рвотных массах) ребенку были проведены (cito!) клинический анализ крови с ретикулоцитами, нейросонография и коагулограмма. Одновременно детально проанализировали анамнез и клинические данные, что позволило дополнительно выявить следующее:

- ❖ отсутствие геморрагических заболеваний в семье;
- ❖ в период беременности и после родов (данный временной период изучали, учитывая вскармливание ребенка исключительно грудным молоком) мать не получала лекарственные препараты, которые могли бы повлиять на гемостаз;
- ❖ менадиона натрия бисульфит ребенку в роддоме не вводился;

- ❖ прожилки крови в рефлюктате появились еще за 1 нед. до госпитализации;
- ❖ четко ограниченное изменение цвета кожи (по типу «синячков») до 0,5 и 1,0 см в диаметре над «узелками» в области соска грудной железы слева и левого плеча. При пальпации указанного опухолевидного образования в области левой грудной железы обнаружено геморрагическое отделяемое из соска. После оттока геморрагического отделяемого «узелок» перестал пальпироваться, но ограниченная синева кожи в этом месте сохранилась. Все это позволило рассматривать выявленные «узелки» как подкожные гематомы, которые мама трактовала как проявление травматизации кожи застеечками-клипсами детской одежды.

С учетом продолжающегося кровотечения и появившихся клинических признаков анемизации сразу после забора крови была начата неотложная посиндромная терапия: в/в введение менадиона натрия бисульфита (1 мг/кг), свежзамороженной плазмы (СЗП) (20 мл/кг), наложена давящая повязка на места инъекций с гемостатической губкой.

Анализ результатов проведенного (cito!) обследования позволил выявить изменения в клиническом анализе крови в виде появления гипохромной гиперрегенераторной анемии средней тяжести (Hb – 88 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$, цветной

Таблица 1. Показатели коагулограммы в динамике

Показатели	1-е сут. в стационаре	На фоне переливания СЗП	5-е сут. в стационаре	Норма
Протромбин по Квику	Нет сгустка	20	104	70–130%
Фибриноген	3,87	3,92	444	2–4 г/л
АЧТВ	Нет сгустка	Нет сгустка	34,6	23–38 с.
ТВ	15,1	15,8	21	14–16 с.

показатель – 0,83, ретикулоциты – 5,3%), сохраняющийся тромбоцитоз (621×10^9) и нормальный уровень длительности кровотечения (по Дукке – 2 мин.). При этом по данным коагулограммы обращало на себя внимание отсутствие коагуляции по внутреннему (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – нет сгустка) и внешнему (протромбиновый индекс – нет сгустка) путям свертывания при нормальном уровне фибриногена (3,81 г/л) и конечном этапе свертывания (тромбиновое время (ТВ) – 15,1 с.) (табл. 1). Данные нейросонографии позволили исключить интракраниальные геморрагические изменения.

Полученные результаты лабораторного обследования позволили диагностировать нарушение плазменного гемостаза по типу витамин-К-зависимой коагулопатии. В пользу этого свидетельствовали:

- ❖ отсутствие нарушений первичного гемостаза (не было выявлено ни тромбоцитопении, ни пролонгации кровотечения по Дукке);
- ❖ наличие нарушений только тех звеньев вторичного гемостаза, функциональная активность которых определяется витамином К. Так, имела место выраженная гипокоагуляция по внутреннему и внешнему путям свертывания, в то время как фибриноген и ТВ оставались в пределах нормы.

Таким образом, данные анамнеза, клиническая картина и результаты обследования позволили верифицировать позднюю геморрагическую болезнь новорожденного, что определило необходимость продолжить терапию менадиона натрием бисульфитом еще в течение последующих 3 дней. При этом следует подчеркнуть, что геморрагический синдром у ребенка был купирован после введения СЗП, в то время как полная нормализация показателей коагулограммы произошла только после окончания курса лечения менадиона натрием бисульфитом (табл. 1).

С учетом того, что дефицит витамина К в организме ребенка мог быть обусловлен не только алиментарным фактором (исключительно вскармливание материнским молоком, характеризующееся низким содержанием витамина К), но и его недостаточным синтезом эндогенной микрофлорой кишечника, а также нарушением его утилизации в кишечнике, были проведены дополнительные обследования. Клинических и лабораторных признаков холестаза и мальабсорбции выявлено не было. Это позволило в качестве основных провоцирующих факторов развития витамин-К-зависимой коагулопатии у данного пациента рассматривать отсутствие профилактического введения менадиона натрия бисульфита в раннем неонатальном периоде и исключительно грудное вскармливание.

Заключительный диагноз: основной – «Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного»; осложнения – «Постгеморрагическая анемия средней тяжести»; сопутствующий – «Младенческая регургитация». Амбулаторно рекомендовано продолжение грудного вскармливания при соблюдении мамой рациональной диеты для кормящих женщин и ежедневном приеме поливитаминных препаратов. С целью коррекции анемии назначен полимальтозный комплекс 3-валентного железа (5 мг/кг/сут. по элементарному железу) для приема в течение 1 мес. с последующим контролем показателей клинического анализа крови.

Представленный клинический случай свидетельствует о необходимости осторожности врача-педиатра к любым, даже самым минимальным, геморрагическим проявлениям, особенно у детей раннего возраста. При этом замена широко используемого термина «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного» на «витамин-К-зависимую коагулопатию» позволит избежать ошибочной привязки витамин-К-дефицитных состояний исключительно к неонатальному периоду. Включение указанного патологического состояния в перечень возможных причин геморрагического синдрома у детей независимо от их возраста позволит своевременно верифицировать диагноз и назначить адекватную терапию. ■

Список литературы

1. Баркаган Л.З. Нарушения гемостаза у детей. М., 1993.
2. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition / R.M. Kliegman, B.M. Stanton, J. St. Geme, N. Schor, R.E. Behrman. New York, London: Elsevier Inc., 2014.
3. Детские болезни / под ред. Н.П. Шабалова / 6-е изд. СПб.: Питер, 2009.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005.
5. Шабалов Н.П. Геморрагические расстройства у новорожденных / В кн.: Неонатология. В 2-х тт. / 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. Т. 2. С. 208–223.
6. Неонатология. Национальное руководство. Крат. изд-е / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-медиа, 2013.
7. Takahashi D., Takahashi Y., Itoh S. et al. Late vitamin K deficiency bleeding in an infant born at a maternity hospital // *Pediatr Int.* 2014 Jun. Vol. 56(3). P. 436.
8. Van Winckel M., De Bruyne R., van de Velde S., van Biervliet S. Vitamin K an update for the paediatrician // *Eur J Pediatr.* 2009 Feb. Vol. 168(2). P. 127–134.
9. Hubbard D., Tobias J.D. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth // *South. Med. J.* 2006. Vol. 99(11). P. 1216–1220.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 21/2014.

www.rmj.ru

Клинический случай синдрома Хейнера

*Редкие болезни редки до тех пор,
пока они нам мало известны.*

Г. Фанкони



Клименко В.А.¹, Ащеулов А.М.¹, Синдеева Н.Т.²

¹ Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

² КУЗ «ОДКБ №1», г. Харьков

Во всем мире отмечается рост аллергических заболеваний, обусловленных наличием пищевой сенсibilизации, наиболее распространенной среди детей раннего возраста. Аллергия к пищевым продуктам является одним из сложнейших разделов клинической аллергологии не только по причине высокой распространенности, но и в силу широкого спектра аллергенов, вызывающих аллергические реакции у детей разного возраста, объективных трудностей аллергодиагностики, многообразия клинических проявлений и недостаточной эффективности существующих методов терапии. Широкий полиморфизм клинических симптомов пищевой аллергии (ПА) создает серьезную практическую проблему при проведении дифференциального диагноза во многих областях педиатрии. Заболевания, связанные с аллергией на пищу, часто встречаются в практике специалистов самого разного профиля: гастроэнтерологов, пульмонологов, аллергологов, педиатров, дерматологов, отоларингологов. Аллергические поражения соматических органов обычно не имеют специфических клинических маркеров и могут протекать под маской другой патологии. Отчасти именно это является причиной многочисленных диагностических ошибок, в результате которых больные в течение длительного времени получают лечение, не соответствующее патогенетическому механизму болезни и усугубляющее тяжесть состояния пациента.

Представлено клиническое наблюдение ребенка с редкой нозологической формой – синдромом Хейнера. Синдром характеризуется преимущественным поражением легких, в патогенезе ведущей является гиперчувствительность к белкам коровьего молока.

Синдром Хейнера (хроническое заболевание легких, индуцированное белками коровьего молока) относится к патологии, называемой в педиатрии редкой. В настоящее время насчитывается около 8 тысяч редких болезней. Редкой считается патология, затрагивающая лишь небольшую часть

популяции, но не существует единого уровня распространенности, при котором заболевание начинают считать редким. Так, в США Акт о редких заболеваниях (Rare Disease Act) от 2002 года определяет редкие болезни как патологию, которой страдают менее 200 000 людей в США, что соответствует частоте 1:1500. В Японии редкими считают болезни, встречающиеся менее 1:2500. В Европе (по материалам European Commission on Public Health) редкими предлагается считать заболевания с распространенностью не более 1 на 2000, а в России – 1 на 10 000 человек.

Редкие болезни всегда представляют проблему для диагностики на первичном этапе оказания медицинской помощи, потому что врачи видят мало подобных больных и информация об этих нозологических формах, как правило, не входит в программу изучения предмета педиатрии.

Синдром Хейнера – заболевание, индуцированное гиперчувствительностью к белкам коровьего молока (БКМ) и характеризующееся преимущественным поражением легких. Впервые синдром был описан американским педиатром Douglas

Craig Heiner в 1960 г. Под наблюдением находилось 7 детей в возрасте от 6 недель до 17 месяцев. Все дети вскарммливались либо коровьим молоком, либо смесями на его основе [1, 2]. Основными клиническими признаками заболевания были симптомы со стороны респираторной системы, которые начинались в возрасте 1–9 месяцев и включали кашель, шумное свистящее дыхание, одышку, кровохарканье и заложенность носа. У некоторых детей были выявлены рецидивирующий средний отит, рецидивирующая лихорадка, потеря массы тела, рвота, колики, диарея, кровь в стуле. Характерно наличие отягощенной по аллергии наследственности. У всех детей рентгенологически выявлены легочные инфильтраты, характерной особенностью которых явилась быстрая изменчивость теней в отношении локализации, величины и плотности. После прекращения воздействия БКМ клинические проявления исчезали, но в некоторых случаях оставались рентгенологические признаки легочного фиброза [3].

Патогенез синдрома окончательно не установлен. В настоящее время ведущей является гипотеза, согласно которой легкие – шоковый орган, в котором развивается аллергическая реакция III типа. В результате этой реакции образуются преципитирующие антитела IgG к белкам коровьего молока, которые, образуя иммунные комплексы, поражают сосуды, повышают проницаемость капилляров, создавая условия для перехода эритроцитов *per diapedesin* или разрушения сосудистой стенки с кровоизлияниями. В легких откладывается гемосидерин, происходит утолщение межальвеолярных перегородок с накоплением в них и в альвеолах гемосидерина и сидерофагов, что является причиной фиброзирование и склерозирования легочной ткани [4].

Диагностика заболевания затруднительна ввиду разнообразия клинической картины, отсутствия патогномичных симптомов и

четких параклинических критериев. Часто диагноз выставляется только ретроспективно, в том числе с учетом терапии *ex juvantibus*.

С 60-х годов прошлого века в мировой литературе описано ограниченное количество случаев синдрома Хейнера, что свидетельствует не только о редкости, но и о малоизученности данной патологии [5].

Приводим собственное наблюдение. В КУЗ «ОДКБ №1» г. Харькова поступил ребенок К. в возрасте 2,5 месяца. Родители предъявляли жалобы на наличие у ребенка кашля, одышки, сыпи на коже, неустойчивого стула (от 3 до 8 раз/сут., периодически – диарея), одно- и двукратной рвоты в течение суток, беспокойного сна, вялости, отказа от еды и плохую прибавку в весе.

Из анамнеза заболевания известно, что вышеперечисленные жалобы появились за 2 недели до поступления в клинику. В возрасте 1,5 месяца ребенок был переведен с грудного вскармливания на кормление разведенным коровьим молоком (1:1) в связи с гипогалактией у матери. Лечение дома не получал. Состояние прогрессивно ухудшалось, в связи с чем родители обратились в ОДКБ №1.

Ребенок от первой беременности. Роды в сроке 36 недель. Масса тела при рождении – 2200 г, рост – 45 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Наследственность по аллергии отяго-

щена по материнской линии – мать в детстве имела проявления атопического дерматита.

На момент поступления состояние ребенка тяжелое за счет интоксикации, метаболических нарушений, неврологических расстройств и дыхательной недостаточности (рис. 1), масса ребенка составила 2200 г (долженствующая масса – 3700 г), длина тела – 51 см, окружность головы – 35 см, окружность грудной клетки – 34 см.

Температура – 36,6°C. Ребенок в сознании, крик громкий, болезненный, выражен гипертонус сгибателей, движения скованные, периодически запрокидывает голову. Сухожильные рефлексы повышены с двух сторон, горизонтальный нистагм. Менингеальные симптомы отрицательные. Глотательный, сосательный, кашлевой рефлексы сохранены. Кожные покровы бледные, с «мраморным» рисунком, акроцианозом при беспокойстве. На коже ягодиц, промежности, задней поверхности бедер, голени кожа ярко гиперемирована, инфильтрирована, с участками мацерации (рис. 1). Выражена пастозность век и голени. Подкожно-жировая клетчатка отсутствует на туловище и конечностях. Тургор и эластичность кожи резко снижены. Слизистые – бледно-розовые, сухие, с белесоватым творожистым налетом. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Со стороны костной систе-



Рисунок 1.

мы – без видимых деформаций. Большой родничок 2,5×2,5 см, ниже уровня костей черепа. Выражено тахипноэ (частота дыхания – 46–48 в 1 минуту), одышка смешанного типа, экскурсия грудной клетки симметричная, коробочный перкуторный звук, аускультативно – мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы с обеих сторон. Сатурация O₂ – 96–97% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца чистые, ритмичные, 148 уд./мин. Артериальное давление – 93/54 мм рт.ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень пальпируется на 2,5–3 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови выявлены анемия (эритроциты – 3,6×10¹²/л, Hb – 98 г/л, цветной показатель – 0,83), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты – 6,9×10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 7%, сегментоядерные – 31%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 57%, моноциты – 4%, скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч). В клиническом анализе мочи – мутность, белок – 0,183 г/л, эритроциты неизмененные – до 15–20, лейкоциты – 8–10, цилиндры гиалиновые и зернистые – до 2–3 в поле зрения, эпителий переходной – от 10–15 до 1/2 поля зрения, слизь, ураты. В копрограмме – положительная реакция на скрытую кровь, нейтральный жир, единичные лейкоциты. В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия (50 г/л), диспротеинемия (альбумины – 47,2%, глобулины a₁ – 8,3%, a₂ – 11,0%, b – 9,8%, y – 23,7%, коэффициент A/G – 0,89), аланинаминотрансфераза – 24,4 Ед/л (норма – до 40. Здесь и в последующих результатах анализов в скобках указаны нормы в тех же единицах измерения, что и показатель больного), аспартатаминотрансфераза – 29,6 Ед/л (37), b-амилаза – 4,2 мг/схл (3,3–8,9), мочевины – 9,2 ммоль/л (2,0–6,0), креатинин – 0,079 мкмоль/л (0,018–0,035), глюкоза – 4,51 ммоль/л



Рисунок 2.

(3,33–5,55), рН – 7,29, рСО₂ – 36,3 мм рт.ст. Электролиты: Na – 125,3 ммоль/л, К – 2,75 ммоль/л, Са – 0,94 ммоль/л. В иммунограмме: IgE – 92 МЕ/мл (норма – до 15); IgG – 7,99 г/л (норма – до 4,30±1,12), IgA – 0,62 г/л (норма – до 0,21±0,13), IgM – 0,78 г/л (норма – до 0,30±0,11), НСТспонт. – 62% (9,34±0,40), ИАН – 1,56 ед. (0,130±0,006), РБЛТсп. – 41% (10±2), РБТЛ с ФГА – 59% (45–54), Т-лимфоциты (CD₃) – 72% (58–67), В-лимфоциты (CD₂₂) – 24% (12–23), Т-лимфоциты (CD₄) – 28% (18–25), НК-клетки (CD₁₆) – 16 (8–17), Т-лимфоциты активные (CD₂₅) – 41% (32–41).

Антитела IgM и IgG к цитомегаловирусу, герпесу, токсоплазме, краснухе, хламидии trachomatis (методом иммуноферментного анализа) отрицательные. Бакпосев из носа – *S. aureus*, зева – *S. epidermalis*, *Str. spp.* Бакпосев кала на кишечную группу отрицательный.

Ультразвуковое исследование: повышена эхогенность головного мозга. Аномальная хорда левого желудочка. Признаки нефропатии.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия (176 уд./мин.). Вольтаж достаточный.

На рентгенограмме органов грудной клетки (рис. 2) с двух сторон выявлены неравномерно выраженные участки уплотнения легочной ткани в верхних отделах правого легкого и медиальных отделах левого легкого. На остальном протяжении легочный рисунок

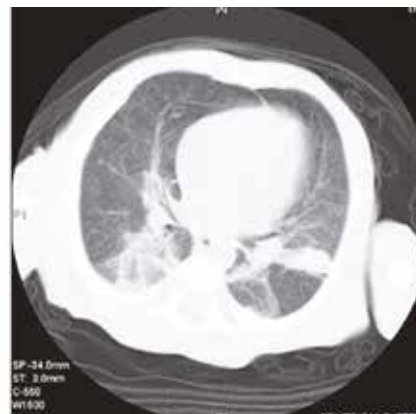


Рисунок 3.

усилен. Контуры купола диафрагмы ровные, четкие. Сердце – без особенностей. Кардиоторакальный индекс – 46%. Рентгенологом диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония, рекомендовано дифференцировать с врожденной патологией бронхолегочной системы.

Рентгенологическая картина была затруднительна для клинической трактовки – тотальность поражения легочной ткани, наличие теней округлой формы, напоминающих кисты, неоднородность инфильтрации с участками просветления и повышенной плотности, что послужило основанием для проведения компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. При КТ в спиральном режиме, шагом спирали 3 мм, в верхней доле и верхушечном сегменте нижней доли правого легкого определяется участок инфильтрации без четких контуров с видимыми полосками бронхов. В нижней доле и язычковых сегментах левого легкого – плевропульмональные спайки, фиброзные тяжи. Медиастинальные и бронхопульмональные лимфоузлы не увеличены (рис. 3).

Ребенок проконсультирован врачами-специалистами.

Отоларинголог: на момент осмотра в лор-статусе явления кандидоза ротоглотки и простого ринита. Осложнений со стороны лор-органов не выявлено.

Невролог: синдром тонусных нарушений вследствие гипоксии

чески-ишемического поражения центральной нервной системы.

Фтизиатр: данных в пользу специфического инфекционного процесса нет.

С учетом данных анамнеза (подострое начало заболевания через 2 недели после введения в рацион коровьего молока), наличия постнатальной гипотрофии 3-й степени, полисистемности поражений (респираторная система, кожа, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система) данных параклинических исследований (анемия, гипопротеинемия, наличие эритроцитов в клиническом анализе мочи, положительная реакция на скрытую кровь в кале, характерные изменения при рентгенографии и компьютерной томографии легких) пациенту поставлен диагноз «синдром Хейнера».

Ребенку была назначена диета с элиминацией БКМ (смесь на основе высокогидролизованного белка) – основа терапии синдрома Хейнера. Также пациент получал патогенетическую и симптоматическую терапию (инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, антибиотики, наружную терапию).

Состояние больного стабилизировалось со 2-х суток пребывания в стационаре – прекратилась рвота, уменьшилась одышка, появился аппетит. Со 2-го дня госпитализации отмечена прибавка в весе. Сыпь на теле ликвидирова-



Рисунок 4.

лась на 7-й день. На рентгенограмме легких, выполненной на 11-й день, отмечена положительная динамика – очагово-инфильтративных изменений не выявлено, оставалось усиление легочного рисунка, больше в верхних отделах правого легкого (рис. 4). Ребенок выписан из стационара на 28-й день с массой 3550 г (+1350 г).

Со стороны дыхательной системы дыхание пуэрильное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Стул до 4 раз в сутки, зеленый, кашицеобразный, периодически – жидкий, что характерно для детей, находящихся на вскармливании

смесями с высоким гидролизом белка ввиду отсутствия в них лактозы. Матери даны рекомендации продолжать диету с элиминацией БКМ до годовалого возраста ребенка с последующей коррекцией диеты аллергологом.

Выводы

Описание клинического наблюдения ребенка с синдромом Хейнера будет способствовать повышению уровня знаний о редких клинических формах в педиатрии, что позволит улучшить оказание медицинской помощи этой категории больных. ■

Список литературы

1. Dearborn D.G., Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. Pulmonary Hemosiderosis. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. WB Saunders, 2004. P. 1456–1457.
2. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy Guidelines // World Allergy Organization. 2010.
3. Heiner D.C., Sears J.W. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk // Am. J. Dis. Child. 1960. 100. 500–2.
4. Heiner D.C. Pulmonary haemosiderosis / Chernick V., Kendig E.L. Jr // Disorders of the Respiratory Tract in Children. Philadelphia, USA: WB Saunders, 1990. 498–509.
5. Moissidis I., Chaidaroon D., Vichyanond P., Bahna S.L. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome) // Pediatr. Allergy Immunol. 2005 Sep. 16(6). 545–552.

Послеобеденный сон сильно влияет на общее качество сна ребенка

Исследователи из Технологического Университета Квинсленда хотели выяснить, как дневной сон влияет на качество ночного сна, поведение, познавательные способности и физическое здоровье детей. Они проанализировали данные исследований, в которых изучался дневной сон у детей в возрасте до 5 лет. 26 исследований из 781 оказались актуальными, пишет The Hindustan Times.

Затем ученые обобщили результаты и выяснили: послеобеденный сон сильно влиял на общее качество сна ребенка. У детей старше 2 лет он увеличивал период времени, требовавшийся им для того, чтобы заснуть, и сокращал общий период ночного сна. Негативное влияние дневного сна на поведение, развитие и состояние здоровья детей не было столь очевидным из-за различий в возрасте участников и особенностей их дневного сна.

А вот исследование специалистов из Массачусетского университета показало: дневной сон улучшает работу мозга. Он помогает детям 3-5 лет запоминать информацию. По словам ученых, во время сна повышается активность в зонах мозга, отвечающих за обучение и интегрирование новой информации.

Источник: Meddaily.ru

Дети, зачатые с помощью ЭКО, в два раза чаще страдают от аутизма

Хотя пока не доказано, что именно процедуры, связанные с ЭКО, провоцируют аутизм. Как отмечает The Daily Mail, при лечении бесплодия собирается и оплодотворяется более чем одна яйцеклетка. Это может привести к многоплодной беременности.

Повышенный риск аутизма можно объяснить именно многоплодной беременностью и прочими побочными факторами ЭКО. Притом, риск был повышен только у матерей младше 35 лет. Риск аутизма не повышался, если у женщины родился только 1 ребенок. Значит, если при ЭКО пересаживается только одна яйцеклетка, аутизм не грозит.

Данные выводы были сделаны на основе исследования почти 6 миллионов детей, рожденных в 1997-2007 годах. Ученые подчеркивают: их исследование не означает, что само ЭКО вызывает аутизм. Просто есть связь. Надо сказать, тема опасности ЭКО давно муссируется в научной среде и прессе. Данное изыскание должно пролить свет на этот вопрос. Более того, есть основания полагать, что аутизм вызывает именно генетика (на 98%).

Источник: Meddaily.ru



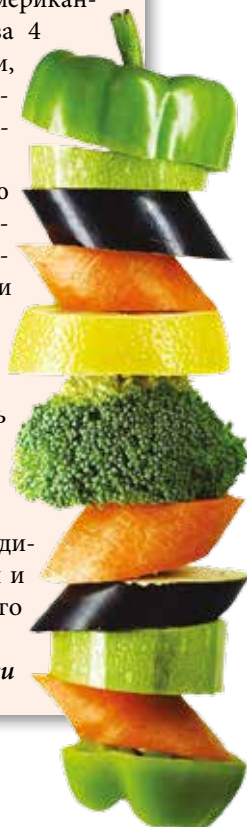
Вегетарианская диета снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ожирением

Предыдущие исследования показали, что вегетарианская диета способна предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых и, возможно, даже обратить симптомы болезней сердца и сосудов вспять. Судя по всему, такая диета полезна и для детей, страдающих от ожирения. В исследовании, проведенном учеными из Детской Клиники Кливленда, приняли участие 28 детей с ожирением и высоким уровнем холестерина в возрасте от 9 до 18 лет, рассказывает Zee News.

В течение 4 недель некоторые участники придерживались вегетарианской диеты, а остальные – диеты Американской кардиологической ассоциации. Американская кардиологическая ассоциация рекомендует снизить потребление соли и питаться фруктами, овощами, злаками, обезжиренными молочными продуктами, растительным маслом, постным мясом и рыбой в умеренных количествах. У детей, придерживавшихся диеты Американской кардиологической ассоциации, за 4 недели уменьшились окружность руки, талии, снизились вес и уровень миелопероксидазы – одного из маркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

Дети, соблюдавшие вегетарианскую диету, употребляли в пищу цельные злаки, продукты растительного происхождения, небольшое количество авокадо и орехов. Они не ели жирное и продукты животного происхождения. У этих участников за 4 недели уменьшились Индекс Массы Тела (ИМТ), окружность руки, снизились вес, систолическое артериальное давление, уровни общего, «плохого» холестерина, инсулина и двух основных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний – миелопероксидазы и высокочувствительного С-реактивного белка.

Источник: Meddaily.ru



Вакцинация может защитить детей от развития аллергии

Вакцинация детей уменьшает риск развития аллергии, установили немецкие ученые. Результаты исследования были представлены на Международном научном конгрессе Всемирной организации аллергии.

Ученые Университета Лейпцига изучили три когорты детей. Всего в исследовании приняли участие 2187 человек в возрасте 5-6 лет. Первая когорта была сформирована в поперечном исследовании из детей, рожденных в 1988 и 1989 годах. Вторая – из детей, рожденных в 1994 и 1995 годах, и, наконец, третья была получена из исследования детей с повышенным наследственным риском развития atopических заболеваний.

Сведения о вакцинации ученые получали, изучая опросники, а также сертификаты о проведении вакцинации. «В результате мы установили, что во всех трех когортах, чем ниже была частота вакцинации, тем выше была распространенность atopических за-



болеваний», – комментирует доктор Ольф Гербарт (Olf Herbarth) из Университета Лейпцига.

В частности, atopическая экзема чаще встречалась у невакцинированных детей – 29,6%, в группе вакцинированных – 22,1%.

В то же время симптомы atopических заболеваний чаще встречались у детей, не получавших вакцинации – 38,9% против 32,7% соответственно.

Подобным образом, симптомы других atopических заболеваний чаще встречались у детей, не получавших вакцинации (38,9% и 32,7%).

В когорте детей с повышенным риском развития atopических состояний риск развития любых симптомов аллергии был на 26% ниже у вакцинированных детей, а риск развития экземы – на 34% ниже.

Показано, что в патогенезе atopических заболеваний важную роль играет наследственная предрасположенность, в частности наследование некоторых генов HLA. Тяжесть atopического заболевания зависит от дозы, пути введения и продолжительности контакта с аллергеном, применения целого ряда лекарственных средств и наличия сопутствующих заболеваний.

Несмотря на полученные данные ученые напоминают, что вскоре после разработки первой вакцины появилось и движение антивакцинаторов, оспаривающих безопасность и эффективность прививок.

Один из популярных аргументов противников вакцинации – предполагаемое содержание в некоторых прививках различных токсичных веществ, в том числе консерванта тиомерсал на основе ртути. Доказательств системного токсического действия вакцинных консервантов (при применении в стандартных дозах) нет.

*По материалам Medical News Today
подготовил Юрий Шустов
Источник: Medlinks.ru*

Сладкие напитки обвинили в снижении умственных способностей у подростков

Американские ученые обнаружили, что регулярное потребление подростками подслащенных сахаром напитков связано не только с развитием преддиабетического состояния, но и с возникновением проблем с памятью и воспалительных процессов в головном мозге. Результаты исследования опубликованы в журнале *Nirrosampus*.

Исследователи из Южно-Калифорнийского университета изучили параметры пространственной памяти у крыс, принимавших или не принимавших в течение длительного периода напитки, подслащенные сахаром или фруктозным кукурузным сиропом. Для этого крыс помещали в пространственный лабиринт и наблюдали за их реакцией.

Результаты показали, что юные животные, потреблявшие сладкие напитки, показали худшие резуль-

таты в тестах на ориентацию в пространстве по сравнению с животными из остальных групп (взрослые животные, потреблявшие сладкие напитки; взрослые животные, не употреблявшие их; юные животные, также не употреблявшие их). Это может быть следствием нейровоспаления, обнаруженного учеными в гиппокампе – структуре, которая расположена глубоко в височной области мозга и отвечает за переход кратковременной памяти в долговременную. По аналогии, у людей, страдающих болезнью Альцгеймера или деменцией, часто оказывается поврежденным гиппокамп.

«В период развития мозг весьма уязвим к действию поступающих к нему веществ, – отметил главный автор исследования, профессор Скотт Каноски (Scott Kanoski). – Диета с высоким содержанием сахаров может не только привести к увеличению веса и развитию метаболических нарушений, но и негативно повлиять на функционирование нервной системы и наши когнитивные способности».

Medportal.ru

Кормление грудью повышает интеллект ребенка

Дети, которых в младенчестве вскармливали грудным молоком, во взрослом возрасте демонстрируют более высокие результаты тестов на IQ и большие успехи на профессиональном поприще, сообщили бразильские ученые. В рамках длительного исследования, результаты которого были опубликованы в медицинском журнале *The Lancet Global Health*, ученые наблюдали за 3,5 тысячами детей.

Доктор Бернардо Лесса Орта из федерального университета Пелотас в Бразилии подчеркивает, что ученые впервые наблюдали за представителями самых разных социальных слоев, а не только состоятельных и образованных людей. Безусловно, существует множество факторов, оказывающих влияние на IQ ребенка, однако исследователи попытались исключить основные – образование матери, доход семьи и вес при рождении.

Большинство детей, участвовавших в исследовании, независимо от их социального слоя, находились на грудном вскармливании: некоторые меньше месяца, другие больше года. Те, кого кормили грудью дольше, демонстрировали более высокие оценки при измерении уровня интеллекта во взрослом возрасте.



Доктор Орта считает, что грудное молоко дает такие преимущества, потому что это хороший источник насыщенных жирных кислот, необходимых для развития мозга. Однако, по мнению экспертов, чтобы с уверенностью заявить о связи между грудным вскармливанием и интеллектом, нужно провести гораздо больше исследований.

Кевин Фентон из Национальной службы здравоохранения Великобритании подтверждает, что есть веские доказательства преимуществ грудного вскармливания для здоровья детей – оно снижает количество респираторных и желудочно-кишечных инфекций в младенчестве.

Доктор Колин Мичи, председатель Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья, говорит: «Существует много исследований о связи между грудным вскармливанием и IQ, но с течением времени некоторые результаты подвергались сомнению». «Это исследование тем не менее учитывает ряд других факторов, включая достижения в образовании и доходах к 30 годам, и это, наряду с большой выборкой, делает его очень весомым», - объясняет он.

Источник: Bbc.co.uk

Детское ожирение связали с лечением антибиотиками в раннем возрасте

Дети, получившие до двух лет несколько курсов антибиотиков широкого спектра действия, имеют больше шансов страдать в пятилетнем возрасте от ожирения, чем их сверстники. Специалисты из Детской больницы Филадельфии объясняют выявленный ими феномен глобальным изменением состава кишечной микрофлоры под влиянием подобных антибактериальных препаратов и советуют назначать детям антибиотики узкого спектра действия. Работа опубликована в журнале *JAMA Pediatrics*.

Авторы провели анализ данных о почти 65 тысячах детей из электронной базы историй болезни с 2001 по 2013 год. Все дети, включенные в исследование, наблюдались по меньшей мере до пятилетнего возраста. 69 процентов из них подвергались антибиотикотерапии до достижения двух лет. Оказалось, что риск развития ожирения в более старшем возрасте напрямую связан с количеством курсов антимикробных препаратов и варьируется от 2 до 20 процентов. Особенно высок он в случае, когда число курсов составляло четыре и более.

При этом выявленная взаимосвязь касается только антибиотиков широкого спектра действия, поражающих сразу несколько типов патогенных бактерий. Никакой ассоциации между избыточным весом в пять лет и приемом в раннем возрасте антибиотиков узкого спектра действия, направленных против какого-либо одного патогена, выявлено не было.

Результаты ранее проведенных исследований показали, что ожирение связано с низким разнообразием видов бактерий, населяющих кишечник. Специалисты из Детской больницы Филадельфии полагают, что антибиотики широкого спектра действия, принимаемые в раннем возрасте, глобально меняют состав кишечной микрофлоры детей, что и приводит впоследствии к ожирению. В связи с выявленной взаимосвязью авторы рекомендуют лечащим врачам при выборе тактики лечения принимать решения в пользу антибиотиков узкой направленности, не оказывающих столь негативного влияния на микрофлору кишечника.

Medportal.ru



Солнце в каплях!



АкваДетрим

Водный раствор Витамина Д₃

Показания

Лечение и профилактика:

- Рахита
- Гипо- и авитаминоза витамина Д
- Гипокальциемической тетании

Способ применения и дозы:

Препарат принимают перорально с небольшим количеством жидкости

Профилактические дозы:

- детям с 4-ой недели до 2-3 лет: по 1 капле в сутки
- беременным женщинам: 1-2 капли в сутки, во время всего периода беременности
- взрослым: 1-2 капли в сутки

Терапевтические дозы:

- при рахите: 4-10 капель в сутки, на протяжении 4-6 недель
- при рахитоподобных заболеваниях: 20-40 капель в сутки, на протяжении 4-6 недель

Побочные действия: потеря аппетита, тошнота, рвота, сухость во рту, запоры, повышение уровня кальция в крови и моче

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, особенно к бензиловому спирту, гипервитаминоз Д, печеночная и почечная недостаточность, повышенный уровень кальция и фосфора в крови и моче, кальциевые почечные камни, саркоидоз, период новорожденности до 4-х недель.

Особые указания: Избегать передозировки. Осторожно применять у иммобилизованных пациентов. Лечение проводится под периодическим контролем уровня кальция и фосфора в крови и моче.

Период беременности и лактации

В период беременности не следует применять Витамин Д₃ в высоких дозах 2 000 МЕ из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки.

С осторожностью следует назначать Витамин Д₃ в период лактации, так как препарат, принимаемый в высоких дозах матерью, может вызвать симптомы передозировки у ребенка

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Производитель: Медана Фарма АО, 98-200 Серадз, ул. В. Локетка 10, Польша

Перед употреблением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ® Н

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 31 марта 2015 года №238

Торговое название БЕРОДУАЛ® Н

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

Состав Одна доза препарата содержит *активные вещества*: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг, *вспомогательные вещества*: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

Описание Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендиروанных частиц.

Фармакотерапевтическая группа Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатомиметики ингаляционные. Симпатомиметики в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Фенотерол в комбинации с другими препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Код АТХ R03AK03

Показания к применению профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы Дозу следует подбирать индивидуально. Рекомендуется применение следующих доз. *Взрослые и дети старше 6 лет При острых приступах бронхиальной астмы:* В большинстве случаев для быстрого купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. В более тяжелых случаях, при отсутствии видимого облегчения дыхания в течение 5 минут, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы. Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, могут потребоваться дополнительные дозы. В подобных случаях следует без промедления обратиться за медицинской помощью. *Прерывистая и длительная терапия (при астме БЕРОДУАЛ Н следует использовать только при необходимости):* По 1-2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день). *Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.*

Побочные действия Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ Н. Побочные действия определялись со следующей частотой: *Часто* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *нередко* ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), *редко* ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$) *Часто*: кашель *Нечасто*: нервозность, головная боль, тремор, головокружение, тахикардия, учащенное сердцебиение, фарингит, дисфония, рвота, тошнота, сухость в ротовой полости, повышение систолического артериального давления. *Редко*: анафилактические реакции, гиперчувствительность, гипокалиемия, тревожное возбуждение, психические расстройства, глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света), аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда, бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в горле, стоматит, глоссит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта, крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз, мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочеиспускания, понижение диастолического артериального давления.

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия, детский возраст до 6 лет, I триместр беременности.

Лекарственные взаимодействия Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение. Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теофиллин) могут усилить бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теофиллина) может приводить к усилению побочных эффектов. Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов. Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета₂-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей. Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови. *Осторожно* необходимо назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета₂-адреномиметиков, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренорецепторов. Ингаляция галогенизированных углеводородных анестетиков, например галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания *Повышенная чувствительность* После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилактики. *Парадоксальный бронхоспазм* Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛа может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛа следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением. *Офтальмологические осложнения* БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме. Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мидриаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромидом (или ипратропия бромидом в сочетании с агонистами бета₂-адренорецепторов). *Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!* Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов следует начать лечение миотических каплями и немедленно проконсультироваться с врачом. *Системное воздействие* БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контролируемый сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые органические поражения сердца

и сосудов, гипертиреоз, феохромоцитомы или сопутствующая обструкция мочевыводящих путей (например, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря). *Влияние на сердечно-сосудистую деятельность* Симпатомиметические средства, в том числе БЕРОДУАЛ Н, могут влиять на сердечно-сосудистую систему. Имеются данные, свидетельствующие о редких случаях развития ишемии миокарда, связанной с приемом бета-агонистов. Пациенты с основным тяжелым заболеванием сердца (например, ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения. *Гипокалиемия* Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета₂-адренорецепторов. *Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта* Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта. *Одышка* В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

Продолжительное использование

- пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ Н только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования

- добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета₂-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в частности БЕРОДУАЛа Н, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

Предупреждение в отношении допинга Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немедическим показаниям, например для повышения спортивных достижений (допинг).

Фертильность, беременность и период лактации

Беременность Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре. Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ Н на сократительную деятельность матки.

Период лактации Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия бромидом такие данные не получены. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат БЕРОДУАЛ Н кормящим женщинам.

Фертильность Клинические данные о влиянии на фертильность при комбинированном применении ипратропия бромидом и фенотерола гидробромидом, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромидом и ипратропия бромидом по отдельности.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не проводилось.

Тем не менее, необходимо информировать пациентов о таких возможных побочных реакциях, как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, расширение зрачка и ухудшение остроты зрения во время приема БЕРОДУАЛа Н. Рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами. В случае появления у пациентов вышеуказанных побочных эффектов, следует избегать выполнения таких потенциально опасных для них операций, как управление транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка *Симптомы*: симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола. Возможно появление симптомов при передозировке, связанных с избыточной стимуляцией бета-адренорецепторов. Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, артериальной гипертензии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов. Метаболические кислоты и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано. Возможные симптомы передозировки ипратропия бромидом (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия. *Лечение*: лечение препаратом БЕРОДУАЛ Н следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии. В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета₂-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

Форма выпуска и упаковка По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой. По 1 баллону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по качеству продукции (товара) Представительство «Берингер Ингельхайм Фарма Гес мбХ» в РК
Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52
Бизнес центр «Innova Tower», 7й этаж
тел + 7(727) 250 00 77; факс: +7 (727) 244 51 77

e-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

Полная версия инструкции доступна на сайте www.dari.kz