

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Аутизм**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Болезнь Фабри**

**Современные подходы
к антибактериальной
терапии
в педиатрической
практике**

**Результаты
хромосомного
микроматричного
анализа в Казахстане**

**Если у ребенка
снижен аппетит...**



№4 (65), 2016

Педиатрия



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 05 августа 2015 года №621

Торговое название

БЕРОДУАЛ

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Раствор для ингаляций 20 мл

Состав

100 мл раствора содержат

активные вещества: ипратропия бромид моногидрат 26,10 мг (соответствующее ипратропия бромиду 25 мг), фенотерола гидробромид 50,0 мг,
вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат дигидрат, натрия хлорид, 1 М кислота хлороводородная, вода очищенная.

Описание

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость без видимых механических включений, с почти незаметным запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Симпатоми- метики ингаляционные. Симпатоми- метики 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

Фармакологические свойства

Фармакокинетика Терапевтический эффект при комбинировании ипратропия бромида и фенотерола гидробромид достигаются за счет местного действия в дыха- тельных путях. Фармакодинамика бронходилатации не связана с фармакокинетикой активных компонентов препарата.

После ингаляции в дыхательных путях осаждается от 10 до 39% дозы. Часть дозы, осаждающейся в легких, быстро достигает кровотока (в течение нескольких минут), а количество действующего вещества, остающегося в ротовой полости, попадает внутрь постепенно через ЖКТ.

Таким образом, системное воздействие определяется как пероральной, так и легоч- ной биодоступностью. Нет подтвержденных данных о том, что фармакокинетика двух компонентов в комбинации отличается от фармакокинетики каждого компонента по отдельности.

Фенотерола гидробромид

Попавшая внутрь часть препарата большей частью метаболизируется с образова- нием сульфат конъюгатов. Абсолютная биодоступность – низкая (около 1.5%). После ингаляции примерно 1% вдыхаемой дозы выделяется в виде свободного фенотерола в моче за 24 часа. Общая системная биодоступность – 7%. Связь с белками плазмы крови – 40%. Общий клиренс фенотерола составляет 1.8 л/мин, а почечный клиренс – 0.27 л/мин. Фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Общая экскреция с мочой за 48 часов – 39% от дозы, через ЖКТ – 40.2% от дозы.

Ипратропия бромид

Совокупная почечная экскреция ипратропия бромид за сутки – менее 1% от пе- роральной дозы БЕРОДУАЛА. Общая системная биодоступность при пероральном введении составляет 2%. Связь с белками плазмы крови менее 20%. Терминальный период полувыведения – около 1.6 ч. Общий клиренс ипратропия – 2.3 л/мин, почечный клиренс – 0.9 л/мин. Совокупная почечная экскреция за 6 дней – 9.3%, через ЖКТ – 88.5%. Период полувыведения составляет 3.6 ч. Связывание основных метаболитов в моче с мускариновым рецептором весьма незначительно.

Фармакодинамика БЕРОДУАЛ – комбинированный препарат, состоящий из двух бронходилатирующих компонентов: ипратропия бромид (оказывающий антихолин- ергическое действие) и фенотерола гидробромид (бета₂-адреномиметик).

Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония и обладает ан- тихолин- ергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропий тормозит рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, противодействуя эффекту ацетилхо- лина – нейромедиатора, высвобождающегося из блуждающего нерва. Антихолин- ергическое средство предотвращает повышение внутриклеточной концентрации Ca⁺⁺, возникающее при взаимодействии ацетилхолина с мускариновыми рецепторами в гладкой мускулатуре бронхов. Высвобождение Ca⁺⁺ медируется системой втори- чных сообщений, состоящей из IP3 (инозитола трифосфат) и DAG (дицилглицерол).

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного действия на секрецию слизи в ды- хательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид оказывает прямое симпатомиметическое действие, изби- рательно стимулирует бета₂-адренорецепторы в терапевтических дозах. При более высоких дозах он способен стимулировать бета₁-адренорецепторы. Связывание с бета₂-адренорецепторами активирует аденилатциклазу при участии стимулирующего G_s-белка.

Повышенный уровень циклического АМФ активирует протеинкиназу А, которая затем фосфорилирует белки-мишени в гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, при- водит к фосфорилированию легкой цепи миозинкиназы, ингибированию гидролиза фосфоинозитида и открытию активируемых кальцием калиевых каналов. Фенотерол гидробромид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и пре- дотвращает развитие бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гиста- мина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после применения фенотерол замедляет высвобождение бронхосуживающих и провоспалительных медиаторов из тучных клеток. Применение более высоких доз фенотерола (0.6 мг) увеличивает мукоцилиарный клиренс.

При более высоких концентрациях фенотерола в плазме крови, которые наиболее часто достигаются при пероральном применении, замедляется сократимость матки.

Также при использовании более высоких доз наблюдаются метаболические эффек- ты: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия, которая обусловлена по- вышенным потреблением ионов K⁺ скелетной мускулатурой. Бета-адренергические воздействия на сердце, такие как увеличение частоты и силы сердечных сокращений являются следствием влияния фенотерола на сосуды, стимуляции бета₂-адреноре- цепторов миокарда и, при использовании доз, превышающих терапевтические, бета₁-адренорецепторов. Как и при использовании других бета-адренергических пре- паратов отмечалось удлинение интервала QT при использовании высоких доз.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом воздействия бета-агонистов является тремор. В отличие от воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, системное воздей- ствие бета-агонистов может привести к развитию устойчивости.

При совместном применении ипратропия бромид и фенотерола бронходилатирую- щий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические ми- шени. Два активных вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спаз- молитический эффект в отношении мускулатуры бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровожда- ющихся сужением дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется очень низкая доза бета-адренергическо- го компонента, что облегчает индивидуальное дозирование препарата и способству- ет уменьшению нежелательных реакций.

При остром бронхоспазме препарат БЕРОДУАЛ эффективен сразу после введения и, следовательно, также подходит для лечения острых приступов бронхоспазма.

Показания к применению

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыха- тельных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или ос- ложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы

Лечение следует всегда начинать с наименьшей рекомендуемой дозы. Дозу следует подбирать индивидуально и регулировать в соответствии с тяжестью острого присту- па. При достаточном снижении симптомов введение препарата следует прекратить. Рекомендуются следующие дозы:

Взрослые (включая пожилых людей) и подростки старше 12 лет:

Острые приступы бронхоспазма

В зависимости от тяжести приступов дозы могут варьироваться от 261 мкг ипратропия бромид/500 мкг фенотерола гидробромид (1 мл=20 капель) до 652,5 мкг ипратропия бромид/1250 мкг фенотерола гидробромид (2,5 мл=50 капель). В ис- ключительных, особо тяжелых случаях, возможно применение доз, достигающих 1044 мкг ипратропия бромид/2000 мкг фенотерола гидробромид (4 мл=80 капель). **Инструкция по применению** Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с соответствующим небулайзером); прием раствора внутрь запрещается. Ре- комендуемую дозу необходимо разбавлять физиологическим раствором до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применять методом ингаляции с помощью небулай- зера.

Раствор БЕРОДУАЛА для ингаляций нельзя разводить дистиллированной водой.

Раствор необходимо заново разбавлять каждый раз перед применением; остатки раз- веденного раствора следует уничтожить. Ингаляцию разведенным раствором следует проводить сразу после приготовления. Продолжительность ингаляции можно кон- троллировать с помощью объема разбавления. Раствор БЕРОДУАЛА для ингаляций может применяться с использованием различных доступных моделей распыляющих устройств (небулайзеров). При наличии стационарного кислорода оптимальная ско- рость введения раствора составляет 6-8 л/мин.

Побочные действия

Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихо- линергических и бета-адренергических свойств препарата БЕРОДУАЛ.

Побочные действия определялись со следующей частотой:

Часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1,000 - < 1/100), редко (≥ 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, рас- ширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конь- юнктивальная 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 желудоч- но-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта

– крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз

– мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочеиспускания, пони- жение диастолического артериального давления.

Противопоказания

– повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата

– гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

– тахикардия

- беременность (I триместр)
- дети до 12 лет

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 усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ. 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 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 контроль концентрации калия в сыворотке крови.

С осторожностью рекомендуется назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета₂-адреномиметиков, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренорецепторов.

Ингаляции 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 анафилаксии.

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 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, 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 (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ, 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 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, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в частности БЕРОДУАЛА,

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 только под медицинским наблюдением.

Предупреждение в отношении допинга

Применение препарата БЕРОДУАЛ может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немедицинским 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 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 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

Исследования 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. 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 гипертонии или артериальной гипотензии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов.

Метаболический ацидоз 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 системно-доступностью ингаляционного ипратропия.

Лечение: лечение препаратом БЕРОДУАЛ 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 аденоблокаторов. 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 20 мл препарата разливают во флаконы темного стекла, укупоренные пробкой-капельницей и завинчивающейся крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Не замораживать!

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 врача

Производитель

Институт де Ангели С.Р.Л., Италия

Владелец регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, 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-ingenelheim.com

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 4 (65), 2016
Педиатрия

Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен педиатрии.

Ежегодно 2 апреля отмечается Всемирный день распространения информации о проблеме аутизма. Во всем мире высока доля детей, страдающих аутизмом, поэтому важна ранняя диагностика и соответствующее обследование. На страницах этого выпуска вашему вниманию представлены клинические протоколы диагностики и лечения аутизма и болезни Фабри.

Вы найдете информацию о принципах рациональной антибактериальной терапии, причинах антибиотикорезистентности.

Актуальная тема Клуба педиатров – диагностика и лечение острого стенозирующего ларинготрахеита у детей.

Также описаны клинические случаи изолированного лангергансоклочного гистиоцитоза кожи и менингоэнцефалита.

Для практического врача будет полезна информация о лечении железодефицитной анемии у детей и что делать, если у ребенка снижен аппетит.

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятно и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в IX Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» - 2016.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

16 мая – Кызылорда;

18 мая – Усть-Каменогорск;

20 мая – Павлодар;

23 мая – Уральск;

25 мая – Актобе;

27 мая – Караганда.

С программой Конгресса можно ознакомиться
на сайте www.chil.kz с 1 мая 2016 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртоткын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
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. Саяпаева, 30а/3

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Аутизм	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Болезнь Фабри	12

ОБЗОРЫ

Современные подходы к антибактериальной терапии в педиатрической практике. <i>Л.М. Беляева, Е.А. Колупаева</i>	20
Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у детей. <i>В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Д.А. Меднова</i>	25
Витаминотерапия как обязательный элемент комплексного лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и других поведенческих проблем у недоношенных детей в раннем школьном периоде. <i>Г.К. Каусова, К.А. Пушкарев</i>	28
Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. <i>Зайков С.В.</i>	32

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Polysomnography for the Diagnosis of Sleep Disordered Breathing in Children Under 2 Years of Age. <i>Kristie L. DeHaan, BSc, Chris Seton, Dominic A. Fitzgerald, Karen A Waters, and Joanna E. MacLean</i>	37
---	----

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. <i>С.А. Царькова</i>	44
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Изолированный врожденный лангергансоклеточный гистиоцитоз кожи у детей: клинический случай. <i>Л.Р. Карасева, Е.Г. Новопольцева, Е.Б. Савельева, Л.П. Привалова, Н.Б. Тумакова, В.В. Радовский, Л.В. Шкалова</i>	51
Первые результаты хромосомного микроматричного анализа в РК	56
Случай менингоэнцефалита в дифференциально-диагностическом аспекте. <i>А.А. Шурыгин, Л.В. Бурухина, Л.А. Антонушкина, А.А. Быкова, М.С. Быкова, Е.А. Мандик</i>	58

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинико-экспериментальная характеристика Амизона и опыт его применения в клинической практике. <i>Ю.В. Марушко, Е.Е. Сабадаш</i>	61
Особенности микоплазменной инфекции при вспышечной и спорадической заболеваемости у детей. <i>О.А. Разуваев, С.П. Кокорева, А.В. Трушкина</i>	64
Если у ребенка снижен аппетит... <i>Л.И. Омельченко</i>	68
Железодефицитная анемия у детей: причины развития, клиника, диагностика, лечение. <i>Е.И. Юлиш, Б.И. Кривушев</i>	70
Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей. <i>Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук</i>	76

НОВОСТИ	86
---------------	----

Клинический протокол диагностики и лечения АУТИЗМ

Рекомендовано
 Экспертным советом
 РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
 Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
 от 15 сентября 2015 года
 Протокол №9

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1. Название протокола: Аутизм.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

F84.0 Детский аутизм

F84.1 Атипичный аутизм

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 В/в – внутривенно
 В/м – внутримышечно
 ВВК – военно-врачебная комиссия
 КТ – компьютерная томография
 ЛС – лекарственные средства
 МЗСР – Министерство здравоохранения и социального развития
 МНН – международное непатентованное название (генерическое название)
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МСЭК – медико-социальная экспертная комиссия
 ОАК – общий анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 РК – Республика Казахстан
 Р-р – раствор
 РЭГ – реоэнцефалография
 СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
 СПЭК – судебно-психиатрическая экспертная комиссия
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭПО – экспериментально-психологическое обследование
 ЭхоЭГ – эхоэлектроэнцефалограмма
 ЭЭГ – электроэнцефалограмма

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети.

7. Пользователи протокола: врач скорой помощи, фельдшер, детские психиатры, детские психотерапевты, врач общей практики, педиатр.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное исследование (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. **Определение:** Аутизм – тип общего нарушения развития, который определяется наличием аномалий и задержек, проявляющихся у ребенка в возрасте до трех лет; психопатологических изменений во всех трех сферах: эквивалентных социальных взаимодействиях, функциях общения и поведения, которое ограничено, стереотипно и монотонно. Эти специфические, диагностические черты обычно дополняют другие неспецифические проблемы, такие как фобии, расстройства сна и приема пищи, вспышки раздражения и направленная на себя агрессивность [1, 8].

9. **Клиническая классификация:** нет.

10. **Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации (плановая, экстренная) [2–3]:**

Показания для добровольной (экстренной и плановой) госпитализации:

- ❖ психопатологические расстройства психотического и/или непсихотического уровня с дезорганизирующими проявлениями, проявления которых не купируются в амбулаторных условиях или
- ❖ решение экспертных вопросов (МСЭК, ВВК, СПЭК).

Показания для принудительной госпитализации без решения суда:

Наличие психопатологических расстройств и действий, обуславливающих:

- ❖ непосредственную опасность для себя и окружающих;
- ❖ беспомощность, то есть неспособность самостоятельно удовлетворять основные жизненные потребности, при отсутствии надлежащего ухода;
- ❖ существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи.

Показания для принудительной госпитализации:

- ❖ по определению суда;
- ❖ по постановлению следственных органов и/или прокураторы.

11. Диагностические исследования:

11.1 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ❖ экспериментально-психологическое обследование.

11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ❖ ОАК;
- ❖ ОАМ;
- ❖ биохимический анализ крови (печеночные пробы);
- ❖ ЭКГ;
- ❖ ЭЭГ;
- ❖ ЭхоЭГ;
- ❖ КТ;
- ❖ МРТ.

11.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.4 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне (при экстренной госпитализации):

- ❖ ОАМ – 1 раз в 10 дней;
- ❖ ОАК – 1 раз в 10 дней;
- ❖ биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин (прямой и непрямой, уровень глюкозы в крови));
- ❖ ЭКГ;
- ❖ ЭПО (для поступивших впервые в жизни или впервые в текущем году);
- ❖ ЭПО для иных категорий пациентов – по решению

лечащего врача.

11.5 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ❖ ЭЭГ – при эпилептических и эпилептиформных пароксизмах;
- ❖ ЭхоЭГ – при появлении симптомов угнетения сознания;
- ❖ КТ, МРТ – проводятся с целью исключения сходных по клинике проявлений текущего органического процесса (демиелинизирующие заболевания, новообразования и т.п. головного мозга).

12. Диагностические критерии постановки диагноза [1, 8–10]:

12.1 Жалобы и анамнез:

Жалобы:

отставание в психоречевом развитии.

Анамнез (для детского аутизма):

Аномальное или нарушенное развитие проявляется в возрасте до 3 лет по меньшей мере в одной из следующих сфер:

- ❖ рецептивная или экспрессивная речь, используемая при социальном общении;
- ❖ развитие селективных социальных привязанностей или реципрокного социального взаимодействия;
- ❖ функциональная или символическая игра.

Клинические критерии:

Должны присутствовать в общей сложности минимум 6 симптомов из 1), 2) и 3), причем, по меньшей мере, два из перечня 1) и, по меньшей мере, по одному из перечней 2) и 3):

1. Качественные нарушения реципрокного социального взаимодействия проявляются минимум в одной из следующих областей:
 - а) неспособность адекватно использовать для регулирования социального взаимодействия контакт взора, мимическое выражение, жестикуляцию и позы тела;
 - б) неспособность к установлению (в соответствии с психическим возрастом и вопреки имеющимся возможностям) взаимосвязей со сверстниками, что включало бы общие интересы, деятельность и эмоции;
 - в) отсутствие социо-эмоциональной взаимности, что проявляется нарушенной или девиантной реакцией на эмоции других людей и (или) отсутствие модуляции поведения в соответствии с социальной ситуацией, а также (или) слабость интеграции социального, эмоционального и коммуникативного поведения;
 - г) отсутствие спонтанного поиска разделяемой радости, общих интересов или достижений с другими людьми (например, ребенок не показывает другим людям интересующие его предметы и не привлекает к ним их внимание).
2. Качественные аномалии в общении проявляются минимум в одной из следующих областей:

- а) задержка или полное отсутствие разговорной речи, что не сопровождается попыткой компенсировать этот недостаток жестикуляцией и мимикой (часто предшествует отсутствие коммуникативного гуления);
 - б) относительная неспособность начинать или поддерживать беседу (при любом уровне речевого развития), требующую коммуникативной взаимности с другим лицом;
 - в) повторяющаяся и стереотипная речь и (или) идиосинкразическое использование слов и выражений;
 - г) отсутствие спонтанных разнообразных ролевых игр или (в более раннем возрасте) подражательных игр.
3. Ограниченные, повторяющиеся и стереотипные поведение, интересы и активность, что проявляется минимум в одной из следующих областей:
- а) поглощенность стереотипными и ограниченными интересами, которые аномальны по содержанию или направленности; или интересами, которые аномальны по своей интенсивности и ограниченной природе, хотя не по содержанию или направленности;
 - б) внешне навязчивая привязанность к специфическим, нефункциональным поступкам или ритуалам;
 - в) стереотипные и повторяющиеся моторные маневры, которые включают прихлопывания или выкручивания пальцев или кистей рук, или более сложные движения всего тела;
 - г) повышенное внимание к частям предметов или нефункциональным элементам игрушек (к их запаху, осязанию поверхности, издаваемому ими шуму или вибрации).

Клиническая картина не может быть объяснена другими видами общего нарушения развития: специфическим нарушением развития рецептивной речи (F80.2) с вторичными социо-эмоциональными проблемами; реактивным расстройством привязанности детского возраста (F94.1) или дезингибированным расстройством привязанности в детском возрасте (F94.2), умственной отсталостью (F70–F72), комбинирующейся с некоторыми эмоциональными и поведенческими расстройствами, шизофренией (F20) с необычно ранним началом и синдромом Ретта (F84.2).

Анамнез (для атипичного аутизма):

- ❖ Аномальное или нарушенное развитие проявляется в возрасте 3 лет или старше (критерии аутизма за исключением возраста манифестации).
- ❖ Качественные нарушения социального взаимодействия или качественные нарушения общения, или ограниченные, повторяющиеся и стереотипные поведения, интересы и активность (критерии аутизма, хотя минимальное количество областей, в которых отмечается нарушение, должно выдерживаться не обязательно).
- ❖ Диагностические критерии аутизма (F84.0) не выполняются.

12.2 Физикальное обследование: диагностически значимые изменения со стороны кожных покровов и внутренних органов (включая центральную и периферическую нервную систему) не выявляются.

12.3 Лабораторное обследование: специфических диагностических признаков нет.

12.4 Инструментальное обследование: специфических диагностических признаков нет.

12.5 Показания для консультации специалистов:

- ❖ консультация терапевта (педиатра) – исключение соматических заболеваний;
- ❖ консультация невропатолога – исключение текущих неврологических расстройств;
- ❖ консультация гинеколога (для женщин) – исключение гинекологических расстройств;
- ❖ консультации иных узких специалистов – сопутствующие соматические заболевания и/или патологические состояния.

12.6 Дифференциальный диагноз [8–10]:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика

Параметры	Аутизм	Умственная отсталость
Клиническая картина	Признаки ИС-КАЖЕННОГО психического развития	Равномерность недоразвития ВСЕХ сфер психической деятельности
Анамнез	Нередко манифестация после периода нормального развития	Признаки задержки с первых месяцев жизни
Лабораторные обследования	Не информативно	
Инструментальное обследование	Не информативно	

13. Цели лечения:

- ❖ устранение психопатологических нарушений;
- ❖ достижение медикаментозной ремиссии;
- ❖ стабилизация состояния пациента.

14. Тактика лечения [3–10, 12–20]:

При оценке микросоциальных условий как удовлетворительных и/или нетяжелом уровне расстройства рекомендуется преимущественно амбулаторное лечение. В случае усложненной клинической картины (за счет коморбидных состояний) и/или неэффективности вмешательства на амбулаторном этапе решается вопрос о стационарировании.

14.1 Немедикаментозное лечение:

- ❖ комплаенс-терапия;
- ❖ различные виды психотерапии;
- ❖ трудо(игро)терапия.

Режимы наблюдения (в зависимости от состояния пациента):

- ❖ общий режим наблюдения – круглосуточное наблюдение без ограничения передвижения в отделении;
- ❖ режим частичной госпитализации – возможность нахождения в отделении в дневное или ночное время с учетом необходимости его адаптации во внебольничных условиях;
- ❖ режим лечебных отпусков – возможность нахождения, по решению ВКК, вне отделения от нескольких часов до нескольких суток, с целью постепенной адаптации к внебольничным условиям, решения бытовых и социальных вопросов, а также оценки достигнутого лечебного эффекта;
- ❖ усиленный режим наблюдения – круглосуточное наблюдение и ограничение передвижения за пределами отделения;
- ❖ строгий режим наблюдения – круглосуточное непрерывное наблюдение, постоянное сопровождение медицинским персоналом в отделении и за его пределами.

14.2 Медикаментозное лечение:

Основные ЛС (таблица 2 и 4):

Нейролептические препараты – предназначены для стабилизации психического состояния, устранения психопатологических расстройств и купирования двигательного возбуждения. Спектр препаратов невелик из-за возрастных ограничений (клозапин, галоперидол, трифлуоперазин, левомепромазин, хлорпрома-

зин). Отдельную подгруппу составляют нейролептики пролонгированного действия, предназначенные для медикаментозного контроля психического состояния в амбулаторных условиях (галоперидол – адеканоат, флуфеназин). Назначение атипичных нейролептиков последнего поколения возможно в случае доказанной (на заседании ВКК) неэффективности стандартной терапии и с письменного согласия законных представителей ребенка. Дополнительные ЛС (таблица 3 и 5):

М-Н-Холинолитики – тригексифенидил – предназначен для коррекции побочных экстрапирамидных симптомов, вероятных на фоне терапии нейролептиками.

Антидепрессанты – предназначены для купирования сопутствующих депрессивных проявлений (амитриптилин, сертралин, флувоксамин).

Малые нейролептики – предназначены для коррекции поведенческих нарушений (хлорпротиксен, тиоридазин).

Транквилизаторы – предназначены для устранения тревожных расстройств и купирования двигательного возбуждения (диазепам, феназепам, клоназепам).

Нормотимические препараты – предназначены для стабилизации настроения, медикаментозного контроля нарушений биологических ритмов (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин).

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне [4–7, 9, 12–20]:

Таблица 2. Основные медикаменты.
Рекомендуется монотерапия: один из нижеперечисленных препаратов

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Клозапин (УД – А)	12,5–100 мг/сутки внутрь	От нескольких месяцев до нескольких лет – до полной стабилизации поведения и психического состояния
Галоперидол (УД – А)	2,5–15 мг/сутки внутрь	
Трифлуоперазин (УД – В)	2,5–15 мг/сутки внутрь	
Левомепромазин (УД – В)	12,5–100 мг/сутки внутрь	
Галоперидол деканоат (УД – А)	25–100 мг/в 4 недели в/м	
Флуфеназин (УД – А)	12,5–50 мг/в 4 недели в/м	

Таблица 3. Дополнительные медикаменты.

Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине коморбидных основным проявлениям заболевания состояний (депрессии, поведенческих расстройств, фазовых колебаний настроения)

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Амитриптилин (УД – А)	До 75 мг/сутки внутрь	До исчезновения депрессивных проявлений
Сертралин (УД – А)	До 100 мг/сутки внутрь	
Флувоксамин (УД – А)	25–100 мг/сутки внутрь	
Хлорпротиксен (УД – В)	До 100 мг/сутки внутрь	До исчезновения поведенческих нарушений
Тиоридазин (УД – В)	До 100 мг/сутки внутрь	
Карбамазепин (УД – В)	До 400 мг/сутки внутрь	До признаков стабилизации эмоционального фона
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки внутрь	
Ламотриджин (УД – В)	До 100 мг/сутки внутрь	
Тригексифенидил (УД – В)	2–6 мг/сутки внутрь	До исчезновения экстрапирамидных симптомов

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне [4–7, 9, 12–20]:

Таблица 4. Основные медикаменты в отделении.

Рекомендуется монотерапия: один из нижеперечисленных препаратов

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Клозапин (УД – А)	50–200 мг/сутки	В течение пребывания в стационаре
Галоперидол (УД – А)	До 15 мг/сутки в/м и до 20 мг/сутки внутрь	
Трифлуоперазин (УД – А)	До 20 мг/сутки внутрь и в/м	
Трифлуоперазин (УД – В)	До 20 мг/сутки	
Левомепромазин (УД – В)	До 75 мг/сутки в/м и до 100 мг/сутки	
Хлорпромазин (УД – В)	До 50 мг/сутки	
Галоперидол деканоат (УД – А)	25–100 мг/в 4 недели в/м	В конце стационарного пребывания проводится 1-я инъекция с последующим переходом на амбулаторное наблюдение
Флуфеназин (УД – А)	25–50 мг/в 4 недели в/м	

Таблица 5. Дополнительные медикаменты в отделении.

Препараты применяются исключительно как сопутствующая терапия при наличии в клинической картине коморбидных основным проявлениям заболевания состояний (депрессии, поведенческих расстройств, фазовых колебаний настроения)

МНН	Терапевтический диапазон	Курс лечения
Амитриптилин (УД – А)	До 75 мг/сутки внутрь и 20 мг/сутки в/м	До исчезновения депрессивных проявлений
Сертралин (УД – А)	До 100 мг/сутки внутрь	
Хлорпротиксен (УД – В)	До 100 мг/сутки внутрь	До исчезновения поведенческих нарушений
Тиоридазин (УД – В)	До 100 мг/сутки внутрь	
Карбамазепин (УД – В)	До 400 мг/сутки внутрь	До признаков стабилизации эмоционального фона
Вальпроевая кислота (УД – В)	300–600 мг/сутки внутрь	
Ламотриджин (УД – В)	До 150 мг/сутки внутрь	
Диазепам (УД – А)	10–20 мг/сутки внутрь и в/м	До исчезновения тревожных расстройств (дiazepam в/м не более 5–6 дней)
Диазепам (УД – А)	10 мг/сутки в/м	
Феназепам (УД – А)	0,5–1 мг/сутки внутрь	
Клоназепам (УД – А)	До 2 мг/сутки внутрь	
Тригексифенидил (УД – В)	2–8 мг/сутки внутрь	До исчезновения экстрапирамидных симптомов

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (таблица 6)

Рекомендуется монотерапия: один из нижеперечисленных препаратов

МНН	Терапевтический диапазон
Левомепромазин (УД – В)	до 50 мг/сутки в/м
Хлорпромазин (УД – В)	до 50 мг/сутки в/м
Диазепам (УД – А)	10–20 мг/сутки в/м

14.3 Другие виды лечения: нет.

14.4 Хирургическое лечение: нет.

14.5 Профилактические мероприятия [8–10]:

Вторичная профилактика – обоснованное назначение психофармакопрепаратов Третичная профилактика – комплаенс-терапия, психосоциальная реабилитация, реализация психообразовательных программ для членов семей пациентов, назначение препаратов – нейролептиков пролонгированного действия.

14.6 Дальнейшее ведение (после стационара) – формирование и укрепление комплаенса.

15. Индикаторы эффективности лечения:

- ❖ непсихотические – уровень психопатологических расстройств;
- ❖ настроенность больного и/или его семьи на продолжение лечения на амбулаторном этапе;
- ❖ отсутствие негативной реакции на необходимость приема психотропных средств.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Разработчики:

Алтынбеков С.А. – доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии, главный внештатный психиатр МЗСР РК.

Джолдыгулов Г.А. – кандидат медицинских наук, сотрудник Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии.

Распопова Н.И. – доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», заведующая кафедрой фармакологии, клинический фармаколог.

17. Конфликта интересов нет.

18. Рецензент:

Толстикова А.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

Семки А.В. – доктор медицинских наук, профессор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья», заместитель директора по научной и лечебной работе, РФ г. Томск.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список литературы

1. Международная Классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (Клинические описания и указания по диагностике). ВОЗ, 1994.
2. Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 г. №193-IV.
3. Приказ и.о. Министра Здравоохранения РК №15 от 06.01.2011 «Об утверждении положения о деятельности психиатрических организаций в РК».
4. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва «Медицина», 1988.
5. Арана Дж., Розенбаум Дж. Руководство по психофармакотерапии. – 4-е изд. – 2001.
6. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М.: «Восток» 1996. – 288 с.
7. Яничак и соавт. Принципы и практика психофармакотерапии. Киев. – 1999. – 728 с.
8. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. – Воронеж НПО «МОДЭК», 1995.
9. Руководство по психиатрии / Под редакцией А.С. Тиганова. Т. 1–2. – Москва «Медицина», 1999.
10. Справочник по психиатрии / Под редакцией А.В. Снежневского. – Москва «Медицина», 1985.
11. Приказ МЗ РК от 20 декабря 2010 года №986 «Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи».
12. Национальное руководство по психиатрии / под ред. Т.Б. Дмитриевой. – Москва, 2009. – 993 с.
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск 10 / под ред. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. – Москва. – 2009. – 896 с.
14. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). А. Хасан, П. Фалкаи, Т. Воброк, Д. Либерман, Б. Глентой, В.Ф. Гаттаз, Х.Ю. Меллер, С.Н. Мосолов и др. / [Электронный ресурс] http://psypharma.ru/sites/default/files/stpr_2014-02_sch.pdf.pdf.
15. [Электронный ресурс] www.fda.gov (официальный сайт Управления по пищевым продуктам и лекарственным препаратам США).
16. [Электронный ресурс] www.ema.europa.eu (официальный сайт Европейского агентства лекарственных средств).
17. American psychiatric association. Practice guideline for the treatment of Patients With Schizophrenia (Second Edition). – 2004 (Copyright 2010). – 184 p.
18. Davis J.M., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 553–564.
19. Клиническое руководство Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) при аутизме.
20. Клинические рекомендации ФМИЦ психиатрии и наркологии МЗ РФ (2015).

Клинический протокол диагностики и лечения БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
от 15 сентября 2015 года
Протокол №9

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола:
Болезнь Фабри.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

E 75.2 Болезнь Фабри

4. Сокращения, используемые в протоколе:

α-ГА – α-галактозидазы А

Gb3 – глоботриаозилцерамид

БФ – болезнь Фабри

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

МРТ – магниторезонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УД – уровень доказательности

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФЗТ – ферментозаместительная терапия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНМГ – электронейромиография

ЭхоКГ – эхокардиография

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: дети, взрослые с болезнью Фабри.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, терапевты, невропатологи, психиатры, генетики, дерматовенерологи, физиотерапевты, врачи функциональной диагностики, врачи скорой неотложной помощи, социальный работник.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ *

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

Классы рекомендаций:

Класс I – польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II – противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс IIa – имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс IIb – польза/эффективность менее убедительны

Класс III – имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное исследование или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика.

8. **Определение: Болезнь Фабри** – прогрессирующее мультиорганное, мультисистемное, X-сцепленное заболевание, опосредованное мутацией гена лизосомального фермента α-галактозидазы А (α-ГА) [1].

Ген GLA, кодирующий α-галактозидазы А (α-ГА), картирован на X-хромосоме, на длинном плече Xq22. Тип наследования – X – сцепленный рецессивный.

9. Клиническая классификация [14]:

Типичная – раннее начало в детском возрасте, прогрессирующее течение с полиорганным, мультисистемным поражением.

Атипичная – заболевание с поздним началом и с поражением одного или нескольких органов (изолированное поражение сосудов головного мозга, сердца, почек).

10. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации**

Показания для экстренной госпитализации:

- ❖ болевой криз (кризы Фабри);
- ❖ транзиторная ишемическая атака;
- ❖ почечная недостаточность;
- ❖ инфаркт миокарда;
- ❖ инсульт ишемический/геморрагический;
- ❖ повышение артериального давления;
- ❖ сердечная аритмия.

Показания для плановой госпитализации [14]:

- ❖ болевой синдром (кризы Фабри);
- ❖ очаговые неврологические синдромы;
- ❖ нарушения функции почек;
- ❖ нарушение функций сердца;
- ❖ повышение артериального давления;
- ❖ снижение остроты зрения;
- ❖ снижение остроты слуха;
- ❖ динамический контроль на фоне ФЗТ.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

11.1 Основные диагностические мероприятия:

- ❖ ЭНМГ;
- ❖ ЭКГ;
- ❖ ЭхоКГ;
- ❖ МРТ головного мозга;
- ❖ ЭЭГ;
- ❖ ОАК (лейкоциты, эритроциты, скорость оседания эритроцитов);
- ❖ ОАМ (протеинурия, альбуминурия);
- ❖ измерение активности фермента α -галактозидаза А в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или методом флуориметрии;
- ❖ молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в гене – ген кодирующий α -галактозидазы А, X-сцепленный рецессивный тип наследования.

11.2 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ❖ ОАК (развернутый);
- ❖ ОАМ;
- ❖ ЭКГ;
- ❖ Осмотр кожи с целью выявления ангиокератомы;
- ❖ ЭНМГ;
- ❖ БАК;
- ❖ измерение активности фермента α -галактозидаза А в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или методом флуориметрии;
- ❖ коагулограмма;

11.3 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- ❖ УЗИ почек;
- ❖ УЗДГ сосудов почек;
- ❖ УЗДГ сосудов головного мозга.

11.4 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

11.5 Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [2, 14]:

- ❖ ЭхоКГ;
- ❖ офтальмоскопия;
- ❖ измерение активности фермента α -галактозидаза А в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или методом флуориметрии;
- ❖ молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в гене – ген кодирующий α -галактозидазы А, X-сцепленный рецессивный тип наследования.
- ❖ ЭЭГ;
- ❖ МРТ головного мозга в сосудистом режиме.

11.6 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:

- ❖ полисомнография – выявление расстройств дыхания во время сна;
- ❖ аудиография – определение остроты слуха;
- ❖ определение в осадке мочи Gb3.
- ❖ гистология/гистохимия – отложение GL 3 в эндотелии сосудов мелкого и среднего калибра сердца, почек, головного мозга;
- ❖ содержание в сыворотке крови холестерина, общего холестерина, триглицериды, липопротеины высокой плотности, креатинина;
- ❖ определение клиренса креатинина.

11.7 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- ❖ сбор анамнеза, физикальный осмотр;
- ❖ определение сердечной патологии (пульсоксиметрия, АД, ЧСС, ЭКГ, спирометрия);
- ❖ сердечно-легочная реанимация.

12. Диагностические критерии постановки диагноза:

12.1 Жалобы на [2, 4, 14, 15, 18]:

Боли, жгучие, выраженные, приступообразные в ладонях, стопах; нарушение чувствительности в дистальных отделах чувствительности; очаговые неврологические синдромы, аритмия сердца, головные боли, головокружение, почечная патология.

Анамнез [14, 15, 18]:

- ❖ данные семейного анамнеза о наличии родственников (мужчин, женщин), sibсов со сходными клиническими проявлениями;

- ❖ хронические жгучие боли, сенсорные расстройства;
- ❖ приступы сильной боли (кризы Фабри) в дистальных отделах ног, подошве, провоцируются стрессом, физической нагрузкой, сменой температуры;
- ❖ наличие кожного синдрома – ангиокератомы в области живота, бедер, ягодиц;
- ❖ нарушение мозгового кровообращения – ТИА, ишемический инсульт;
- ❖ патология почек;
- ❖ патология сердца;
- ❖ депрессия.

12.2 Физикальное обследование:

Орган/система	Клинические проявления БФ
Внешний вид [14]	Гомозиготные мужчины: выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры; выступающая нижняя челюсть; увеличенные губы; запавшая переносица (с 12–14 лет).
Физикальное обследование [14]	Возраст (проявления БФ имеют возрастные особенности) Рост; Вес (часто низкий); ЧСС (аритмии); АД в вертикальном, горизонтальном положении (повышение).
Периферическая нервная система [2–4, 14]	Нейропатическая боль, изнуряющая, хроническая (70–80%); Акропарестезии, парестезии/дизестезии; Снижение температурной, тактильной, болевой чувствительности в конечностях; Кризы Фабри – приступы сильной, колющей, выраженной боли в проекции ладоней и стоп, иррадиирующая в проксимальные отделы конечностей длительностью от нескольких часов до нескольких суток с возраста от 2-х лет жизни.
Центральная нервная система [5-10,14,18]	Нарушения мозгового кровообращения в 27% случаев – ишемические/геморрагические инсульты; ТИА (протромботические, окклюзионные нарушения) в молодом возрасте (с 12 лет); Развитие очаговых неврологических симптомов – гемипарезы, дизартрия, нистагм, двоение в глазах, нарушения концентрации внимания. Судороги; Головные боли, головокружение. Когнитивные и поведенческие расстройства.
Вегетативная нервная система [5–10, 14]	Гипогидроз/ангидроз; Ортостатическая гипотензия; Спазмы в животе; Позывы к частым мочеиспусканиям; Лихорадка; Повышение СОЭ; Снижение толерантности к жару/холоду.
Патология почек [1, 2, 11–14, 18]	В возрасте 4–16 лет – микроальбуминурия, протеинурия, изостенурия; Повышенная фильтрационная способность почек, Снижение концентрационной способности почек; Уменьшение клубочковой фильтрации. В мочевом осадке обнаруживают Gb3; Прогрессирование почечной патологии (мужчины, женщин) до терминальной стадии почечной недостаточности; Артериальная (симптоматическая, почечная) гипертензия.
Патология сердца [14–18]	Стенокардия, боль в области сердца; Учащение сердцебиения; Синкоп; Развитие прогрессирующей гипертрофии мышцы сердца; Нарушение сердечной проводимости, аритмии.
Кожный синдром [12–14]	Ангиокератомы (с 5–13 лет) расположены группами, одиночно на бедрах, ягодицах, в паховых областях, нижней части живота и половых органах; также на слизистых – конъюнктивы, рта, верхних дыхательных путей, ЖКТ и мочеполового тракта.
Нарушения зрения [2, 14, 18]	Помутнение роговицы (Cornea verticillata, 70–90% больных); Поражение сосудов сетчатки; Задняя субкапсулярная катаракта; Снижение зрительных функций.
Нарушения слуха [2, 14, 15, 18]	Нейросенсорная, кондуктивная тугоухость; Снижение остроты слуха.

Желудочно-кишечные расстройства [14–18]	Диарея, метеоризм; Тошнота, рвота; Ощущение быстрого насыщения, боли в эпигастральной области; Снижение аппетита, уменьшение частоты приемов пищи в сутки; Развитие дефицита массы тела.
Дыхательные расстройства [2, 14, 18]	В поздней стадии заболевания: обструкция верхних дыхательных путей; диспноэ; снижение ФЖЕЛ.

12.3 Лабораторные исследования [14]:

- ❖ ОАМ (протеинурия, альбуминурия, снижение плотности мочи до 1000–1005);
- ❖ белок суточной мочи;
- ❖ альбумин/креатинин отношение в моче;
- ❖ ОАК (лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ);
- ❖ биохимический анализ крови (повышение уровня креатинина, мочевины; снижение белка, белковых фракций);
- ❖ электронная микроскопия осадка мочи для определения Gb3;
- ❖ измерение активности фермента α -галактозидаза А (AGAL) в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или методом флуориметрии: отсутствие или снижение активности фермента;
- ❖ молекулярно-генетическое исследование (секвенирование) мутации в гене – ген кодирующий α -галактозидазы А.

12.4 Инструментальные исследования [14]:

- ❖ ЭКГ – укорочение интервала PR, нарушение проводимости, аритмия;
- ❖ Суточный мониторинг ЭКГ (выявление аритмии);
- ❖ ЭхоКГ – увеличение левого желудочка, дисфункция аортального, митрального клапанов за счет утолщения створок, пролапс митрального клапана, утолщение межжелудочковой перегородки;
- ❖ Аудиография – снижение остроты слуха;
- ❖ вызванные зрительные потенциалы – увеличение латентности и/или снижение амплитуды компонента P100;
- ❖ исследование при помощи щелевой лампы (помутнение роговицы *cornea verticillata*);
- ❖ вызванные слуховые потенциалы – снижение амплитуды компонентов и/или увеличение межпиковых интервалов;
- ❖ МРТ головного мозга – внутренняя гидроцефалия, открытая; инфаркты мозга; кровоизлияния; неспецифические изменения серого и белого вещества; сосудистые мальформации (долихоэктазия);
- ❖ МРТ головного мозга в сосудистом режиме – мальформации сосудов;
- ❖ УЗДГ сосудов головного мозга – утолщение внутренней и средней оболочки общей сонной артерии.

12.5 Показания для консультации узких специалистов [14]:

- ❖ Консультация генетика (подтверждение диагноза, генотипирование);

- ❖ Консультация невролога (оценка неврологического статуса, нервно-психического статуса);
- ❖ Консультация нефролога (диагностика патологии почек);
- ❖ Консультация кардиолога (диагностика патологии сердечно-сосудистой системы);
- ❖ Консультация дерматолога (диагностика ангиокератомы);
- ❖ Консультация психотерапевта/психолога (диагностика депрессии, профилактика суицида, коррекция психологических проблем);
- ❖ Консультация гастроэнтеролога (коррекция нарушений желудочно-кишечного тракта);
- ❖ Консультация офтальмолога (оценка состояния передних сред глаза, определение остроты зрения);
- ❖ Консультация сурдолога (исключение нарушения остроты слуха);
- ❖ Консультация радиолога (анализ);
- ❖ Консультация физиотерапевта (определение методов физиотерапевтического лечения).

12.6 Дифференциальный диагноз.

Дифференциально-диагностические критерии при БФ [2, 14, 15, 18].

Общие признаки	Нозологические формы
Ангиокератомы	геморрагическая телеангиэктазия Рандю-Ослера; ангиокератома Фордайса, Мибелли, ограниченная неформная ангиокератома; болезнь Шиндлера, фукозидоз, сиалидоз
Кризисы Фабри	ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, болезнь Рейно, эритромиалгия, «боли роста»
Почечная патология (изолированное поражение)	хронический латентный гломерулонефрит, интерстициальный нефрит
Патология сердечно-сосудистой системы	кардиомегалия, аритмия неясного происхождения
Патология ЖКТ	употребление лекарственных препаратов (группа хлороквинов, амиодарон)
Офтальмологические нарушения	употребление лекарственных препаратов (группа хлороквинов, амиодарон)
Гипертония	эндокринные заболевания, феохромоцитома, синдром Крона

13. Цели лечения [2, 14, 15, 18–22]:

- ❖ уменьшить скорость прогрессирования заболевания;
- ❖ улучшить качество жизни пациента;
- ❖ купирование болевого синдрома;
- ❖ купирование симптомов патологии сердца;
- ❖ купирование симптомов патологии ЖКТ;
- ❖ профилактика инсульта;
- ❖ профилактика развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

14. Тактика лечения:

14.1 Немедикаментозное лечение [2, 14]:

- ❖ Режим дня;
- ❖ Диета с ограничением поваренной соли, животных жиров, жидкости;
- ❖ Профилактика стрессов, смены температуры, физической работы.

14.2 Медикаментозное лечение [2, 14, 15, 18–22]:

На уровне стационарной помощи – первично для подбора скорости введения препарата, оценки переносимости и наличия побочных эффектов:

Агалсидаза бета, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг. Вводят внутривенно в дозе 1,0 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно; (УД – В)

Агалсидаза альфа, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; флакон 3,5 мл. Вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно; (УД – В)

На уровне ПМСП:

Агалсидаза бета, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг. Вводят внутривенно в дозе 1,0 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно; (УД – В)

Агалсидаза альфа, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; флакон 3,5 мл. Вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно; (УД – В)

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения);

Анальгетики [23]:

- ❖ лорноксикам, таблетки, покрытые оболочкой 4 мг, 8 мг, внутрь. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели; (УД – В)
- ❖ лорноксикам, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, в/м, 10 дней; (УД – В)
- ❖ прегабалин, капсула 75 мг, 150 мг. Взрослые и дети по 75–150 мг 3–4 раза в сутки, 2 недели; (УД – В)
- ❖ карбамазепин, таблетка 200 мг. Взрослые и дети по 100–200 мг 2–4 раза в сутки, внутрь, 2–4 недели; (УД – С)

- ❖ ламотриджин, таблетка 25 мг, 50 мг. Взрослые и дети по 25–100 мг 2 раза в день, 2–4 недели; (УД – С)

- ❖ препараты вальпроевой кислоты таблетка 500 мг. Взрослые и дети по 10–15 мг/кг/сут. в 2 приема, 2–4 недели; (УД – С)

Седативная (анксиолитическая) терапия [23]:

- ❖ дулоксетин кап. 30 мг, 60 мг. Взрослые по 60 мг/сут., 2–4 недели; (УД – В)
- ❖ Адаптол, таблетки 300 мг, 500 мг. Взрослые, дети после 6 лет по 150–500 мг 1–3 раза/сут., внутрь, в течение 3–4 недель; (УД – D)

Метаболическая терапия:

- ❖ левокарнитин 1000 мг/10 мл питьевой раствор. Взрослым по 1 г 1–3 раза/сут., 2–4 недели; Дети из расчета 80–100 мг/кг/сут. в 3 приема, 2–4 недели; (УД – D)

Сосудистые препараты:

- ❖ винпоцетин 0,5% – 4 мл внутривенно, на физиологическом растворе, в течение 10 дней; (УД – С)
- ❖ гинко билоба, таблетки 40 мг. Внутрь по 40 мг 3 раза в день, 1–3 месяца; (УД – D)
- ❖ гинко билоба, раствор для приема внутрь 1,0 мл–40 мг. Внутрь по 40 мг 3 раза в день, 1–3 месяца; (УД – D)

Ноотропная терапия:

- ❖ фенотропил, таблетки 100 мг. Внутрь по 100–200 мг 1–2 раза в день, 1 месяц; (УД – D)

Антигипертензивная терапия:

- ❖ эналаприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг. Внутрь по 5–10–20 мг 1 раз в день, длительно; (УД – А)
- ❖ рамиприл, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. Внутрь по 2,5 мг 1 раз в день, утром. Подбор дозы, при необходимости, проводят через 3 недели. Максимальная суточная доза 10 мг;
- ❖ нифедипин, таблетки 10 мг, 20 мг. Внутрь по 10–30 мг 3–4 раза в день, 1–2 месяца и более;
- ❖ биспролол, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. Внутрь по 1,25–10 мг 1 раз в сутки, длительно;
- ❖ карведилол, таблетки 6,5 мг, 12,5 мг, 25 мг. Внутрь по 12,5–25 мг 2 раза в день, 1–2 месяца.

Диуретические препараты:

- ❖ гидрохлортиазид, таблетки 25 мг. Внутрь по 12,5–25 мг 2 раза в день, 1–2 недели;
- ❖ фуросемид, таблетки 40 мг. Внутрь по 20–40 мг 1–2–3 раза в сутки, 1–2 недели.

Антиагреганты:

- ❖ ацетилсалициловая кислота, таблетки 75 мг, 100 мг. Внутрь по 75–100 мг 1 раз в сутки, 1–3 месяца;
- ❖ клопидогрель, таблетки 75 мг. Внутрь по 75 мг 1 раз в сутки, 1 месяц.

Статины:

- ❖ аторвастатин, таблетки 10 мг, 20 мг. Внутрь по 10 мг 1 раз в сутки, 3 месяца;

- ❖ симвастатин, таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг. Внутрь 5–20 мг 1 раз в сутки, 3 месяца.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).

Анальгетики:

- ❖ ибупрофен, таблетки по 200 мг, 400 мг. Внутрь по 200–400 мг 2–3 раза в день, 1–2 недели;
- ❖ диклофенак, раствор для инъекций 2,5% в ампулах 3 мл. По 75 мг в/м, 1–2 раза в день, 2 дня с переходом на прием внутрь;
- ❖ габапентин капсулы 400 мг. Внутрь по 100–1200 мг 3 раза в день, 2–4 недели;
- ❖ кетопрофен, трансдермальный пластырь 30 мг. Местно, 2 недели.

Сосудистая терапия:

- ❖ ксантинола никотинат 15% по 2 мл внутривенно, внутримышечно. По 1–4 мл в/м, по схеме: 1,0–2,0–3,0–4,0 мл 1 раз в день, в/м, до 10–15 инъекций.

Антигипертензивная терапия:

- ❖ лизиноприл, таблетки 10 мг, 20 мг. Внутрь по 10 мг 1 раз в день, 1–2 месяца;
- ❖ небиволол, таблетки 5 мг. Внутрь по 5 мг 1 раз в день, 1–2 месяца.

Диуретические препараты:

- ❖ спиронолактон, таблетки 25 мг, 50 мг. Внутрь 25–50 мг 1–4 раза в сутки, 1–3 дня.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения);

Агальсидаза бета, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг и 35 мг. Вводят внутривенно в дозе 1,0 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно;

Агальсидаза альфа, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл; флакон 3,5 мл. Вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг веса каждые 2 недели, пожизненно.

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием формы выпуска (менее 100% вероятности применения).

Анальгетики:

- ❖ прегабалин капсула 75 мг, 150 мг. Взрослые и дети по 75–150 мг 3–4 раза в сутки, 2 недели;
- ❖ карбамазепин таблетка 200 мг. Взрослые и дети по 100–200 мг – 2–4 раза в сутки, внутрь, 2–4 недели;
- ❖ ксефокам, таблетки, покрытые оболочкой 4 мг, 8 мг; внутрь. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели;
- ❖ ксефокам, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 8 мг. По 8 мг 2 раза в день, в/м, 10 дней;
- ❖ препараты вальпроевой кислоты таблетка

500 мг. Взрослые и дети по 10–15 мг/кг/сут. в 2 приема, 2–4 недели.

Седативная (анксиолитическая) терапия:

- ❖ дулоксетин кап. 30 мг, 60 мг. Взрослые по 60 мг/сут., 2–4 недели

Сосудистые препараты:

- ❖ винпоцетин 0,5% – 4 мл. Взрослые по 10–20 мг в 500–1000 мл изотонического раствора натрия хлорида, в/в медленно.
- ❖ нимодипин, раствор для инфузий 200 мкг/мл (10 мг нимодипина) во флаконе темного стекла 50 мл; В/в через инфузомат 1 мг в течение 2 ч. со скоростью 15 мкг/кг/ч. (в 0,9% растворе NaCl), затем при хорошей переносимости – 2 мг в течение 3 ч. со скоростью 30 мкг/кг/ч. Инфузии проводят 1 раз в день в течение 5–7–14 дней.
- ❖ гинко билоба (egb 761), таблетки 40 мг. Внутрь по 40 мг 3 раза в день, 1–3 месяца;

Ноотропная терапия:

- ❖ пирацетам, таблетки 400 мг, 800 мг, 1200 мг; по 400–1200 мг – 2 раза в день, 1 месяц;
- ❖ фенотропил, таблетка 100 мг. Внутрь по 100–200 мг 1 раз в день, 1 месяц.

Антигипертензивная терапия:

- ❖ эналаприл, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг. Внутрь по 5–10–20 мг 1 раз в день, длительно;
- ❖ рамиприл, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. Внутрь по 2,5 мг 1 раз в день, утром. Подбор дозы, при необходимости, проводят через 3 недели. Максимальная суточная доза 10 мг;
- ❖ бисопролол, таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. Внутрь по 1,25–10 мг 1 раз в сутки, длительно;
- ❖ карведилол, таблетки 6,5 мг, 12,5 мг, 25 мг. Внутрь по 12,5–25 мг 2 раза в день, 1–2 месяца.

Диуретические препараты:

- ❖ гидрохлортиазид, таблетки 25 мг. Внутрь по 12,5–25 мг 2 раза в день, 1–2 недели;
- ❖ фуросемид, таблетки 40 мг. Внутрь по 20–40 мг 1–2–3 раза в сутки, 1–2 недели.

Антиагреганты:

- ❖ ацетилсалициловая кислота, таблетки 75 мг, 100 мг. Внутрь по 75–100 мг 1 раз в сутки, 1–3 месяца;
- ❖ клопидогрель, таблетка 75 мг. Внутрь по 75 мг 1 раз в сутки, 1 месяц.

Статины:

- ❖ аторвастатин, таблетки 10 мг, 20 мг; Внутрь по 10 мг 1 раз в сутки, 3 месяца;
- ❖ симвастатин, таблетки 10 мг, 20 мг, 40 мг. Внутрь 5–20 мг 1 раз в сутки, 3 месяца.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи:

- ❖ фуросемид 10 мг/мл. В/м по 10 мг;
- ❖ нимодипин таблетки 10 мг. Под язык 10 мг;
- ❖ диазепам раствор для инъекций 10 мг/2 мл. В/м по 10 мг при судорогах.

14.3 Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:

- ❖ физическая реабилитация, включает методы физиотерапии, лечебной гимнастики, дыхательной гимнастики, массаж;
- ❖ психическая реабилитация включает психотерапию, психоанализ, психологическую адаптацию, трудотерапию, терапию средой;
- ❖ диализ при хронической почечной недостаточности;
- ❖ социальная адаптация;
- ❖ паллиативная помощь.

14.3.2 Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

- ❖ диализ при хронической почечной недостаточности;
- ❖ лечебная физкультура;
- ❖ физиотерапия.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой медицинской помощи: не проводятся.

14.4 Хирургическое вмешательство:

14.4.1 Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях: не проводится.

14.4.2 Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

- ❖ удаление ангиокератомы;
- ❖ хирургическое лечение катаракты;
- ❖ имплантация водителя (пейсмекера) ритма сердца;
- ❖ трансплантация почки при терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

14.5 Профилактические мероприятия:

- ❖ диета с ограничением животных жиров, поваренной соли, богатая калием;
- ❖ исключить резкие перепады температуры, воздействующие на нижние конечности;
- ❖ отказ от курения, приема алкогольных напитков;
- ❖ систематические занятия лечебной физкультурой;
- ❖ динамический контроль АД, веса;
- ❖ психорелаксация;
- ❖ социальная адаптация.

14.6 Дальнейшее ведение:

- ❖ пожизненная ФЗТ;
- ❖ динамический контроль 1 раз в 3 месяца:
- ❖ при типичной форме БФ – невропатолога, кардиолога, нефролога, терапевта;
- ❖ при атипичной – невропатолога и/или кардиолога и/или нефролога и/или офтальмолога и/или терапевта и/или врача общей практики;
- ❖ контроль эффективности лечения по шкалам: оценка чувствительности; шкала боли (цифровая шкала боли, визуальная аналоговая шкала); опросник качества жизни SF-36; индекса оценки тяжести Майнц (MSSI).
- ❖ паллиативная помощь.

15. Индикаторы эффективности лечения.

- ❖ улучшение качества жизни;
- ❖ купирование/уменьшение выраженности болевого синдрома;
- ❖ улучшение/стабилизация сенсорных функций;
- ❖ улучшение/стабилизация сердечно-сосудистой патологии;
- ❖ улучшение/стабилизация почечной патологии;
- ❖ улучшение/стабилизация функции дыхания;
- ❖ стабилизация показателей АД;
- ❖ уменьшение скорости прогрессирования заболевания.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

1. Мухамбетова Гульнар Амерзаевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры нервных болезней, врач высшей категории по специальности «Невропатология», «Невропатология, детская».
2. Шарипова Майра Набимуратовна – доктор медицинских наук РГКП, «Научный центр педиатрии и детской хирургии», заместитель директора по науке.
3. Адамова Гаухар Сармантаевна – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», врач отделения сложной соматической патологии.
4. Абильдинова Гульшара Жусуповна – доктор медицинских наук, АО «Национальный научный центр материнства и детства», заведующая отделением лабораторной диагностики.
5. Жанатаева Дина Жумагазыевна – АО «Национальный научный центр материнства и детства», генетик.
6. Сатбаева Эльмира Маратовна – доцент кафедры общей фармакологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», клинический фармаколог.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Рецензенты: Булекбаева Шолпан Адильжановна – доктор медицинских наук, профессор, Председатель Правления АО «Республиканский детский реабилитационный центр», главный внештатный детский реабилитолог МЗ СР РК.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список литературы находится в редакции

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукраизомалязы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
 - диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

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

E-mail: extra5@inbox.ru

tel.: +7 (727) 328 38 74



РЕПТЕК

Производитель, ЗАО «Рептек»,
117997, Москва, ул. Милухо-Масляк, 16/10
т.ф. +7 (495) 330-1450
reptek@reptek.ru www.reptek.ru

Современные подходы к антибактериальной терапии в педиатрической практике



Л.М. Беляева, Е.А. Колупаева
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
г. Минск, Беларусь

В статье изложены принципы рациональной антибактериальной терапии, причины антибиотикорезистентности. Представлены данные об основных возбудителях внебольничных инфекционных заболеваний у детей, их резистентности и чувствительности к антибиотикам. Изложена информация о современной лекарственной форме антибиотиков – солютаб, использовании амоксициллина (флемоксина) в амбулаторной практике.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, дети.

Principles of rational antibacterial therapy, reason resistance of antibiotics are expounded in the article. Data are presented about the basic causative agents of outpatient clinic infectious diseases for children, their resistance and sensitiveness to the antibiotics. The article describes information about the modern medicinal forms of antibiotics – solutab, the use of amoxicillin (flemoxin) in ambulatory practice.

Keywords: antibacterial therapy, resistance of antibiotics, children.

Антибиотикотерапия (антимикробная химиотерапия) – лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы [1, 2, 3].

Использование антибактериальных лекарственных средств позволило добиться больших успехов в лечении многих микробно-воспалительных заболеваний человека. Однако это повлекло за собой появление в окружающем мире резистентных к антибиотикам микроорганизмов (сначала стафилококки и стрептококки, а затем

и грамотрицательные бактерии). Проблема антибиотикорезистентности усилилась в последние десятилетия: в лечебных учреждениях появились полирезистентные микроорганизмы, не всегда оправдано назначаются антибиотики, а в ряде случаев они назначаются нерационально. Антибиотикорезистентность – естественный биологический процесс.

В настоящее время антибиотикорезистентность быстро распространяется, увеличивается число жизненно необходимых препаратов, которые становятся неэффективными. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения 11 сентября 2001 г. опубликовала «Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам». Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибактериальные, не только для нынешнего поколения, но и для будущих. Одними из приоритетных направлений в плане снижения резистентности являются рациональное применение антибиотиков

и образовательные программы для врачей и фармацевтов [3, 4].

Процесс формирования резистентности микроорганизмов является многофакторным. Использование антимикробных средств сопровождается селективным давлением на возбудителей заболевания, что ведет к росту их устойчивости к этим антибиотикам и снижению их эффективности. Кроме того, происходит также формирование резистентности у сапрофитной микрофлоры, не являющейся причиной инфекционного заболевания [3].

При назначении пациентам антимикробных средств необходимо придерживаться принципов рационального их применения [3, 4]:

1. Антимикробный препарат следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличие документированной или предполагаемой инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики).
2. Выбор оптимального режима антибактериальной терапии следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики

антибиотика, т.е. назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.

3. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.
4. Избегать назначения антимикробных препаратов низкого качества и с недоказанной эффективностью.
5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.
6. Оценку эффективности антимикробной терапии следует проводить в интервале 48–72 часов после начала лечения.
7. Объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима антибактериальной терапии и опасности самолечения антибиотиками.
8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения антимикробного препарата (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).
9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы по этиологической диагностике инфекций.
10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине.

Основной принцип антибактериальной терапии – использование биологического антагонизма в лечебных целях. Антибиотикотерапия рассматривает вза-

имодействие трех основных компонентов: микроорганизм – лекарственное средство – макроорганизм.

При лечении пациентов с инфекционными заболеваниями выбор антибактериальных препаратов может быть эмпирическим (чаще) или целенаправленным. Адекватная эмпирическая терапия предполагает эффективное действие в отношении наиболее актуальных возбудителей инфекционного процесса в достаточной дозе с учетом факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Необходимо также учитывать локализацию инфекционного процесса, так как это определяет наиболее вероятных возбудителей [2, 3].

Острые инфекции дыхательных путей являются самыми частыми в амбулаторной практике врача-педиатра. Часто для лечения пациентов врачи назначают антибиотики: на острую респираторную патологию приходится в среднем 50–70% потребления антимикробных препаратов. По данным проведенных фармакоэпидемиологических исследований, в 20–50% случаев острых респираторных инфекций назначение антибиотиков признано неоправданным, так как в большинстве случаев возбудителем является вирус [3]. Кроме того, при назначении антимикробного препарата необходимо выделить потенциальную пользу и вред для здоровья пациента. На фоне применения антибиотиков в ряде случаев могут развиваться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, некоторые препараты оказывают кардиотоксическое действие, может развиваться антибиотикоассоциированная диарея.

В соответствии с принципами рациональной антибактериальной терапии для лечения пациентов целесообразно назначать препарат более узкого спектра активности, способный вызвать эрадикацию возбудителя. Неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия может

привести к селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры, более высокому риску развития нежелательных побочных реакций. При выборе препарата обязательно необходимо учитывать ранее проводимую антибактериальную терапию.

Основным способом назначения антимикробных препаратов в амбулаторной практике является пероральный. Современные пероральные формы антибиотиков отличаются высокой биодоступностью, т.е. хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.

В большинстве случаев острых внебольничных инфекций этиология заболеваний у детей достаточно предсказуема и обусловлена следующими возбудителями:

- ❖ острый риносинусит – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*;
- ❖ острый тонзиллит – *S. pyogenes*;
- ❖ острый средний отит – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, редко *M. catarrhalis*;
- ❖ пневмония – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже – *M. pneumoniae*, *Chi. pneumoniae*;
- ❖ острый цистит и пиелонефрит – *E. coli*, реже – другие бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПЕГАС I, II, III [5, 6]. Частота выделения *S. pneumoniae*, не чувствительных к пенициллину, не превышает 11%, при этом уровень резистентности к амоксициллину составляет менее 1%. Остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, спирамицину – 6,3%, джозамицину – 4,0%. Учитывая географическое расположение нашей страны, наиболее вероятно аналогичная ситуация в Республике Беларусь. Следует отметить, что желательнее иметь оперативную ин-

формацию о распространенности резистентности в пределах отдельных административных регионов, характеризующихся устойчивыми внутренними экономическими и социальными связями, отдельных учреждений здравоохранения.

Для применения в амбулаторной практике педиатров были и остаются антибиотиками выбора β -лактамы (аминопенициллины расширенного спектра действия и цефалоспорины) и макролиды [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Представителем пенициллинов расширенного спектра действия является амоксициллин. Амоксициллин является производным ампициллина с улучшенной фармакокинетикой при приеме внутрь и считается ведущим пероральным антибактериальным препаратом во всем мире. По спектру действия он близок к ампициллину, но значительно более активен в отношении *S. pneumoniae*. Чувствительны к препарату *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*. Наибольшей биодоступностью из всех форм препарата обладает Флемоксин Солютаб®.

Созданные в последние годы высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток характеризуются высокой биодоступностью (93–100%), а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых, достигаемых при внутривенном введении препарата.

Это достигнуто благодаря следующим современным технологиям при изготовлении таких форм:

1. Высокое качество субстанций, отвечающих стандартам Европейской фармакопеи.
2. Технология микрогранулирования – действующее вещество заключено в кислотоустойчивые микрогранулы, из которых сформирована таблетка.
3. Практически полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке. При приеме внутрь обыч-

ный препарат подвергается воздействию содержимого желудка. Высвобождение активного вещества в форме диспергируемых таблеток из гранул начинается только в тонкой кишке при воздействии щелочного кишечного сока, т.е. антибиотик высвобождается в зоне максимального всасывания. Полное всасывание антибиотика приводит к тому, что в кишечнике его практически не остается, что уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника и не угнетает жизнедеятельность нормальной микрофлоры кишечника.

4. Технология контролируемого высвобождения активного вещества. После проглатывания или растворения в жидкости диспергируемой таблетки начинается быстрая и равномерная деагрегация. Высвобождение активного вещества в тонком кишечнике исключает его воздействие на вкусовые рецепторы в полости рта, что снижает неприятные ощущения при приеме антибиотика у пациента.
5. Минимальное количество наполнителя (не используются глютен и сахар).
6. Технология контролируемого распада.
7. Использование гипоаллергенных ароматизаторов.

Флемоксин Солютаб® выпускается в виде диспергируемых таблеток с содержанием амоксициллина 125, 250, 500 и 1000 мг. Дозу устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения заболевания, возраста пациента. При инфекционно-воспалительных заболеваниях легкой и средней тяжести рекомендуется применение препарата по следующей схеме: взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500–750 мг 2 раза/сут. или по 375–500 мг 3 раза/сут. Детям от 3 до 10 лет назначают по 375 мг 2 раза/сут. или по 250 мг 3 раза/сут. Детям в

возрасте от 1 до 3 лет назначают по 250 мг 2 раза/сут. или по 125 мг 3 раза/сут. Суточная доза препарата для детей составляет 30–60 мг/кг/сут., разделенная на 2–3 приема. При лечении тяжелых инфекций предпочтителен трехкратный прием препарата. При хронических заболеваниях, рецидивирующих инфекциях, инфекциях тяжелого течения доза препарата может быть увеличена до 60 мг/кг/сут. в 3 приема. Длительность терапии составляет 5–14 дней.

При наличии факторов риска развития инфекции, вызванной резистентной микрофлорой (повторные эпизоды инфекционных заболеваний, госпитализация и/или прием антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев, посещение дошкольного учреждения, нахождение в учреждении закрытого типа, лечение в дневных стационарах, гемодиализ), пациентам рекомендуется назначать ингибиторзащищенный препарат. Из группы аминопенициллинов препаратом выбора является Флемоклав Солютаб®, который также выпускается в форме диспергируемых таблеток. Флемоклав Солютаб® содержит активные вещества амоксициллина тригидрат и клавулановую кислоту (в виде калия клавуланата) соответственно в дозах 125 мг/31,25 мг; 250 мг/62,5 мг; 500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг.

Заключение

Рациональная антибактериальная терапия основана на определении вероятной этиологии инфекций (позволяет назначить наиболее эффективный препарат), выборе адекватной лекарственной формы (максимальное использование пероральных форм), своевременной оценке эффекта назначенной терапии и, при необходимости, ее коррекции, а также при соблюдении курса назначенного лечения. Оптимизация применения антимикробных препаратов, в первую очередь в амбулаторной практике, позволит сдерживать распространение антибиотикорезистентности. ■



- биодоступность амоксициллина 94%
- разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста

ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

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

Возраст	Масса тела	Режим дозирования
Дети 3 месяца - 2 года	5 - 12 кг	125/31,25 мг 2 раза в сутки
Дети 2 - 7 лет	13 - 25 кг	125/31,25 мг 3 раза в сутки
Дети 7 - 12 лет	25 - 37 кг	250/62,5 мг 3 раза в сутки
Взрослые и дети	более 40 кг	500/125 мг 3 раза в сутки

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Таблетки диспергируемые. **СОСТАВ:** Активные вещества: амоксициллина тригидрат - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 875 мг, калия клавуланат - 31,25 мг, 62,5 мг, 125 мг, 125 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Абсолютная биодоступность амоксициллина достигает 94%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1-2 часа после приема амоксициллина. Связывание с белками сыворотки крови составляет приблизительно 17-20%. Амоксициллин проникает через плацентарный барьер и в небольших количествах проникает в грудное молоко. Амоксициллин метаболизируется в печени, большей частью выводится через почки и небольшое количество выводится с желчью. Период полувыведения из сыворотки крови у пациентов с нормальной функцией почек составляет приблизительно 1 час. Абсолютная биодоступность клавулановой кислоты составляет приблизительно 60%. Абсорбция не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в крови клавулановой кислоты отмечается через 1-2 часа после приема. Связывание с белками плазмы крови составляет 22%. Клавулановая кислота проникает через плацентарный барьер. Достоверных данных о проникновении в грудное молоко нет. Клавуланат метаболизируется в печени (50-70%) и около 40% выводится через почки. **Фармакодинамика.** Флемоклав Солютаб® - антибиотик широкого спектра действия, комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты - ингибитора бета-лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы). Входящая в состав препарата клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием бета-лактамаз и расширяет спектр его действия. Флемоклав® проявляет активность в отношении: аэробных грамположительных бактерий; анаэробных грамположительных бактерий; аэробных грамотрицательных бактерий; анаэробных грамотрицательных бактерий. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. До еды. Таблетку проглатывают целиком, заливая стаканом воды, или растворяют ее в половине стакана воды, минимум 30 мл. Тщательно размешивать перед употреблением. Продолжительность лечения зависит от тяжести инфекции и не должна без особой необходимости превышать 14 дней. Взрослым и детям с массой тела более 40 кг препарат назначают по 0,5 г/125 мг 3 раза в сутки. При тяжелых, рецидивирующих и хронических инфекциях эти дозы можно удваивать. Для детей в возрасте от 3-х месяцев до 2-х лет (с массой тела примерно 5-12 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,25 мг 2 раза/сутки. Для детей в возрасте от 2 до 12 лет (с массой тела 13-37 кг) суточная доза составляет 20-30 мг амоксициллина и 5-7,5 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. Обычно это составляет дозу 125/31,25 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте от 2 до 7 лет (масса тела 13-25 кг) и 250/62,5 мг 3 раза в сутки для детей в возрасте 7-12 лет (масса тела 25-37 кг). При тяжелых инфекциях дозу можно удваивать. Максимальная суточная доза составляет 60 мг амоксициллина и 15 мг клавулановой кислоты на кг массы тела. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, крапивница, экзантема. **Редко:** лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, холестатическая желтуха, гепатит. Ангионевротический отек, васкулит, удлинение протромбинового времени, интерстициальный нефрит. **Единичные случаи:** анафилактический шок, псевдомембранозный колит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит, бронхит, пневмония, пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, эндометрит, цервицит, перитонит, энтероколит, брюшной тиф, холангит, холецистит; рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз), дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллоносительство, менингит, сепсис, профилактика эндокардита. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам. Гиперчувствительность к другим бета-лактамам и другим бета-лактамам антибиотикам, таким, как пенициллины и цефалоспорины. Желтуха или дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе. Инфекционный мононуклеоз, лифолейкоз. Беременность и период лактации. Противопоказан детям до 3 месяцев. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Антациды, глюкозамин, слабительные лекарственные средства, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию Флемоклава®. Бактерицидные антибиотики оказывают синергичное действие; бактериостатические лекарственные средства - антагонистическое. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** По рецепту. **АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ПРОДУКЦИИ (ТОВАРА):** Представительство Компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, ПИЦ «Нурлы Тау» здание 48, офис 20. Тел.: +7 (727) 311 1390. Факс: +7 (727) 311 1389.

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

PK-ЛС-5-№010210 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010209 от 16.10.2012г.; PK-ЛС-5-№010208 от 16.10.2012г.; Разрешение №4152 от 25.06.2013г. до 16.10.2017г.



Для специалистов здравоохранения. Для распространения на специализированных мероприятиях.

Список литературы

1. Belyaeva L. (2011) *Pediatrics. A course of lectures*. Moscow: Med. lit. (in Russian).
2. Klyuchareva A., Goloborod'ko N., Oskirko A. et al. (2003) *Racional'naya antibakterial'naya terapiya (Posobie dlya prakticheskikh vrachej)* [Rational antibiotic therapy (Handbook for practitioners)]. Minsk: BelMAPO. (in Russian).
3. Yakovleva S., Sidorenko S., Rafal'skogo V., Spichak T. (eds.) (2014) *Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv vambulatornoj praktike: Rossijskie prakticheskie rekomendacii* [Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian practical recommendations]. Moscow: Presto, (in Russian).
4. Yakovleva S., Sidorenko S., Rafal'skogo V., Spichak T. (eds.) (2014) *Rekomendacii po vyboru antibiotikov u vzroslyh dlya lecheniya naibolee aktual'nyh infekcij verhnih i nizhnih dyhatel'nyh putej v ambulatornoj praktike s pozicij minimal'noj dostatochnosti (sootnoshenie pol'za/vred)* [Recommendations on the choice of antibiotics in adults for the treatment of the most pressing of upper and lower respiratory tract in ambulatory practice from the standpoint of minimal sufficiency (benefit/harm)]. Moscow: Presto, (in Russian).
5. E'ho (2012) *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv (formulyarnaya sistema)* [Federal guidelines on the use of drugs (formulary system)], vol. XIII. Moscow: E'ho.
6. Kozlov R., Sivaya O., Krechikova O., Ivanchik N. (2010) *Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. (Rezultaty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS)* [Dynamics of resistance to antibiotics Streptococcus pneumoniae in Russia the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study of PeGAS)]. *Klin, mikrobiol. antimikrob. himioter.*, vol. 12, no 4. Pp. 329–341.
7. Sidorenko S., Volkova M., Kalinogorskaya O. et al. (2014) *Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae: klinicheskoe znachenie i tendencii rasprostraneniya* [Streptococcus pneumoniae antibiotic resistance: clinical significance and distribution trends]. *Vestnik prakticheskogo vracha*, no 2. Pp. 9–15.
8. JAMA (2009) *Grijalva Cg NJGMR: Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in us ambulatory settings*, JAMA.
9. Chow A., Benninger M., Brook I. et al. (2012) *IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. Clinical infection diseases: an official publication of the Infection Diseases Society of America.* (in English).
10. Belov B., Grishaeva T. (2007) *A-Streptokokkovyj tonsillit: sovremennye aspekty antibakterial'noj terapii* [A Streptococcal tonsillitis: modern aspects of antibiotic therapy]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, no 4 (3). Pp. 58–66.
11. Baranov A., Strachunsky L. (eds.) (2007) *Primenenie antibiotikov u detej v ambulatornoj praktike. Prakticheskie rekomendacii* [The use of antibiotics in children in outpatient practice. Practical advice]. *Klin, mikrobiol. antimikrob. himioter.*, vol. 9, no 3. Pp. 200–210.
12. Geppe N., Rozinova N., Volkov I., Mizernickij Yu., Manerov F. (2011) *Nauchno-prakticheskaya programma. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detej (rasprostranennost) diagnostika, lechenie i profilaktika* [Scientific and practical program. Community-acquired pneumonia in children (prevalence, diagnosis, treatment and prevention)]. Moscow: Original-maket. (in Russian).
13. Hill J. (2012) *Community-acquired pneumonia in children. Postgraduate Cours 15. Common respiratory infection in childhood: current guidelines and controversies. Proceedings of the ERS Annual Congress (Vienna, Austria, September 1–5, 2012).* Pp. 5–18.
14. Hedrisk J. (2014) *Vnebol'nichnye infekcii verhnih dyhatel'nyh putej i rol'cefalosporinov III pokoleniya* [Community-acquired infections of the upper respiratory tract and the role of the III generation cephalosporins]. *Vestnik prakticheskogo vracha*, no 2. Pp. 2–8.
15. Поступила в редакцию 11.03.2015

Впервые опубликовано в международном научно-практическом журнале «Педиатрия. Восточная Европа», №2 (10), 2015 г., стр. 2–7.

Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у детей



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент,
А.В. Тумаренко – к.м.н., Д.А. Меднова
ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам классификации, составу, физиологии и функциям нормальной микрофлоры кишечника; систематике, этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике и терапии дисбиоза кишечника у детей.

Ключевые слова: дисбиоз, дисбактериоз, кишечник, микрофлора, бактерии, условно-патогенный, диарея, стресс, классификация, диагностика, критерии.

Summary. This article deals with the classification, structure, physiology and function of the normal intestinal microflora; taxonomy, etiology, pathogenesis, clinical symptoms, approaches to the diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis.

Key words: dysbiosis, goiter, gut microflora, bacteria, conditional-pathogenic, diarrhea, stress, classification, diagnosis, criteria.

Согласно современным концепциям, в составе аутофлоры кишечника человека различают главную (она же – основная, постоянная, автохтонная, облигатная, индигенная), представленную на 90% анаэробами (бифидобактериями, бактероидами, фузобактериями) и на 9% аэробами (кишечной палочкой с полноценными ферментативными свойствами, лактобактериями, энтерококком) и остаточную (она же – добавочная, транзитная, факультативная, аллохтонная). Последняя составляет не более 1% и представлена сапрофитами (эпидермальный стафилококк, грибы) и условно-патогенной флорой (гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, грамотрицательные палочки).

Микроорганизмам, обитающим у хозяина, отводится важная роль в физиологических, биохимических, иммунологических процессах. Микробная флора, заселяющая желудочно-кишечный тракт, принимает участие в метаболизме белков, углеводов, жиров и других веществ, поступающих в организм или образующихся в процессе пищеварения.

Действие микробной флоры особенно возрастает, когда отмечается избыточное поступление ксенобиотиков. Продуцируя витамины, гормоны, некоторые биологически активные вещества (например, амины), микроорганизмы поддерживают функциональные возможности макроорганизма. Установлено, что исчезновение или значительное уменьшение микробной флоры негативным образом сказывается на анатомических и физиологических параметрах и приводит к изменениям функции органов пищеварения. Микробная аутофлора важна для морфокинетического состояния желудочно-кишечного тракта. Микробная флора, помимо разнообразного влияния на макроорганизм, способна осуществлять защиту от эндогенных и экзогенных токсических веществ – аминов, солей тяжелых металлов, пестицидов, лекарственных средств, в частности, антибиотиков. Микроорганизмы

играют важную роль в метаболизме и обезвреживании нитратов, поступающих в организм. Аутофлора кишечника участвует в энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

К экзогенным факторам, способствующим развитию дисбиоза, относят заболевания органов пищеварения; перенесенные кишечные инфекции; длительный прием лекарственных препаратов, влияющих на секрецию пищеварительных желез, моторику, регенерацию эпителия пищеварительного тракта, антибиотиков; заболевания других органов и систем.

Наиболее частыми заболеваниями, при которых наблюдаются изменения состава кишечной микрофлоры, являются хронический панкреатит, состояния после холецистэктомии, дисахаридазная недостаточность, состояния после операции на желудке (постгастрорезекционные синдромы), дивертикулез, хронические гепатиты и циррозы печени, глистные инвазии, лямблиоз, лекарственно индуцированные нарушения пищеварения, в частности с развитием мальабсорбции [2].

Клиника и диагностика

Главным проявлением дисбиоза является диспептический синдром. Он проявляется аэрофагией, отрыжкой, тошнотой, изжогой, ме-

теоризмом, гнилостно-бродильной диспепсией. При усилении брожения кал кашицеобразный, жидкий, пенистый, светлой окраски, с кислым запахом.

Для диагностики дисбиоза тонкой кишки применяют прямые и косвенные методы. Прямой заключается в посеве дуоденального и юнального содержимого, полученного с помощью стерильного зонда. Избыточный рост бактерий диагностируется в случае, если количество бактерий превышает 100 000 тел/мл или в нем определяются микроорганизмы, находящиеся в толстой кишке (энтеробактерии, бактероиды, клостридии).

В процессе метаболизма микробной флорой толстой кишки углеводов образуется большое количество газов, в том числе водорода. Этот стало основой для создания водородного теста, основанного на определении водорода в выдыхаемом воздухе.

Его определяют с помощью газовой хроматографии или электрохимическим методом. Водородный тест может применяться для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Это показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. У больных с заболеваниями кишечника, протекающими с хронической диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 ppm.

Применяется также нагрузка лактулозой. В норме лактулоза не расщепляется в тонкой кишке и метаболизируется микробной флорой толстой кишки. В результате количество водорода в выдыхаемом воздухе повышается. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» появляется гораздо раньше.

Наиболее частыми признаками дисбиоза толстой кишки являются отсутствие основных бактериальных симбионтов – бифидобактерий и уменьшение количества молочнокислых палочек. Общее количество микроорганизмов при этом чаще увеличено за счет сопутствующей пролиферации (кишечные палочки, энтерококки, клостридии) или по-

явления остаточной (стафилококки, дрожжеподобные грибы, протей) микрофлоры.

Помимо изменения общего количества микроорганизмов и нарушения нормального соотношения между отдельными представителями микробного ценоза кишечника, выражением дисбактериоза может быть и изменение свойств с появлением патологических признаков у отдельных симбионтов.

Обнаруживается гемолизирующая флора, кишечные палочки со слабо выраженными ферментативными свойствами, энтеропатогенные кишечные палочки.

При дисбиозе нарушается соотношение анаэробной и аэробной микрофлоры. Это выражается в снижении содержания бифидобактерий и/или лактобактерий на 1–2 порядка, нарастании количества кишечных палочек с измененными свойствами. Возможно снижение количества нормальных кишечных палочек (менее 1 млн. на 1 г фекалий) или увеличение их содержания в 1 г фекалий более 1 млрд., а также нарастание количества других условно-патогенных микроорганизмов.

Снижение числа анаэробных представителей облигатной микрофлоры, обладающих высокой антагонистической активностью, создает условия для развития условно-патогенных микроорганизмов: энтеробактерий, стафилококков и грибов рода *Candida*.

Выявление условно-патогенных энтеробактерий рода *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, а также стафилококков, дрожжеподобных и плесневых грибов является показателем дисбактериоза и отражает глубокие сдвиги в кишечной микрофлоре.

Согласно Г.Т. Кузнецовой, имеются следующие стадии нарушения биоценоза в кишечнике:

I стадия – снижение количества или элиминация анаэробных микроорганизмов;

II стадия – на фоне снижения количества анаэробов резко меняется колибактериальная флора, возрастает число атипичных эшерихий (лактозонегативных и гемолитических штаммов, а также кишечной палочки

со сниженными ферментативными свойствами);

III стадия – на фоне двух предыдущих сдвигов в большом количестве обнаруживаются ассоциации гемолитических микроорганизмов;

IV стадия – присоединение обильного роста бактерий рода протей.

А.Ф. Билибин выделял следующие формы дисбиоза:

1. Компенсированный или латентный дисбиоз, когда организм не реагирует на нарушение эубиоза.
2. Субкомпенсированный дисбиоз, характеризующийся появлением локального воспалительного процесса.
3. Декомпенсированная форма – генерализация инфекции с исходом в сепсис.

По степени выраженности: слабо выраженный дисбактериоз, при котором наблюдается умеренное нарушение соотношения кишечной палочки и паракишечной, и выраженный дисбактериоз – кишечная палочка составляет 50% кишечной группы при наличии протей, гемолитических колоний, а также еще выделяют резко выраженный дисбактериоз, характеризующийся значительным снижением нормальной кишечной палочки (менее 30%) или преобладанием стафилококка, протей, грибов.

По виду: стафилококковый, протейный, дрожжевой, ассоциированный.

При **легком течении** дисбиоза температура тела нормальная. Стул кашицеобразный, 2–3 раза со слизью, боли в животе, может быть спазмирована сигмовидная кишка. Стул восстанавливается на 20–40-й день. Интоксикации не наблюдается. При ректороманоскопии – картина выраженного катарального воспаления. В крови нормоцитоз.

Среднетяжелое течение. Температура субфебрильная, иногда высокая, тошнота, рвота (чаще при стафилококковых дисбактериозах). Стул жидкий, 4–7 раз со слизью и гноем, боли в животе, спазмированная сигмовидная кишка. Интоксикация выражена в умеренной степени. Восстановление стула – на 30–50-й день. При ректороманоскопии – картина

катарального, геморрагического и язвенного проктосигмоидита. В крови – лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, ускоренная СОЭ.

Тяжелое течение. Температура высокая, ознобы (при стафилококковых дисбактериозах). Жидкий стул 10–12 раз и более, слизисто-кровянистый, с примесью гноя. Отмечается тахикардия, падение артериального давления, выраженная интоксикация. Повышена СОЭ, гипопропротеинемия и гипохолестеринемия. В моче – белок, эритроциты, лейкоциты. При ректороманоскопии – катаральный, геморрагический, язвенный и эрозивный проктосигмоидит.

Длительность заболевания от 3 до 9 месяцев и более. Заболевание может протекать с бактериемией, а в дальнейшем с развитием сепсиса и септикопиемией, чаще при стафилококковом дисбиозе.

Протейный дисбиоз в основном является локальным поражением кишечника. Сепсис встречается редко. Гораздо чаще генерализация происходит при стафилококковом дисбиозе.

Кандидамикозный дисбактериоз кишечника, как правило, сочетается с другими клиническими проявлениями кандидамикоза (заеды, молочница, малиновый язык).

Особенно тяжело протекает дисбиоз кишечника, возникающий в результате ассоциации стафилококка с другими микробами.

Дисбиоз можно также предположить в случаях, упорно протекающих и трудно поддающихся лечению хронических колитов, при кишечной дисфункции у больных хроническим панкреатитом, длительном приеме антибиотиков по поводу различных заболеваний, но окончательный диагноз подтверждается бактериологическим исследованием кала.

Лечение

- ❖ устранение причины, коррекция питания;
- ❖ освобождение желудочно-кишечного тракта от патогенных возбудителей и их токсинов;
- ❖ восстановление состава и функциональной активности аутофлоры.

Несмотря на широкий спектр препаратов для коррекции дисбиозов

кишечника, часть педиатров активно поддерживает антибиотикотерапию, рассматривая ее как основной компонент лечения дисбиоза, а их оппоненты абсолютизируют пробиотики, используя их как монотерапию даже при высокой активности условно-патогенных микроорганизмов.

Считается, что у детей с небольшими отклонениями биоценоза терапия может начинаться сразу с назначения пробиотиков. Если дисбиоз является причиной упорной диареи, которая проявляется усилением процессов газообразования, диспептическими расстройствами и явными симптомами общей интоксикации, то лечение следует проводить поэтапно, начиная с деконтаминации.

Показания для проведения микробной деконтаминации кишечника: наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке, наличие воспалительных процессов в кишечнике, выявление условно-патогенной микрофлоры в посевах кишечного содержимого.

Рекомендуется начать с микробных антагонистов, регулирующих равновесие кишечной микрофлоры. Лечение проводится короткими курсами (5–7 дней). Из антибактериальных средств лучше использовать оксихинолиновые производные, не всасывающиеся в кишечнике, не затрагивающие бифидобактерии и лактобациллы. При обнаружении анаэробной микрофлоры (клостридий) показано лечение препаратами метронидазола (тинидазола). Нитрофурановые препараты и производные налидиксовой кислоты активны в отношении протей, энтеропатогенных эшерихий, клебсиелл.

Возможно использование на первом этапе (1–1,5 недели) бактериофагов целенаправленного действия. Последние необходимо назначать после проверки фаголизательности выделенных культур. Бактериофаги не токсичны, не вызывают побочных реакций, не подавляют нормальную микрофлору.

Обладая максимально щадящим действием на организм, бактериофаги могут включаться в комплекс лечебных мероприятий по выхаживанию доношенных и недоношенных новорожденных с различной клинической

картиной дисбиоза кишечника. Практически все фаги являются либо поливалентными (активными по отношению к различным видам и сероварам одного возбудителя), либо комбинированными (с содержанием фагов к нескольким возбудителям), что обеспечивает получение лечебного эффекта при наличии микробных ассоциаций.

Играют свою роль в терапии дисбиоза фитонциды растений. Эти вещества обладают антимикробным действием и уменьшают брожение в кишечнике. В числе наиболее активных продуктов можно назвать арбуз, абрикос, барбарис, бруснику, гранат, землянику, кизил, клюкву, лук, малину, морковь, редьку черную, рябину, перец стручковый, плоды шиповника, укроп, чеснок, хрен, яблоки. При аллергии к указанным продуктам их назначения необходимо избегать [8].

При назначении энтеросорбентов необходимо учесть, что они делятся на следующие группы: углеводные энтеросорбенты; энтеросорбенты на основе лигнина, энтеросорбенты химического происхождения, а также природные энтеросорбенты. Целесообразно предпочтение отдавать последним, т.е. природным энтеросорбентам, которые эффективны и безопасны в детском возрасте.

Восстановление состава функциональной активности аутофлоры включает, кроме фагов, пробиотики и пребиотики.

Пробиотики – препараты для заместительной терапии, т.е. для восстановления дефицита микрофлоры кишечника. Состоят из живых микроорганизмов. Препараты выпускаются в виде бифидумбактерина (бифидобактерии), лактобактерина (лактобациллы), колибактерина (живая кишечная палочка) и их комбинаций.

Препараты предназначены для искусственного заселения кишечника «нормальными» бактериями, вытесняя болезнетворные штаммы и восстанавливая нормальный микробиоценоз (зубиоз).

Пребиотики – вещества немикробного состава, стимулирующие рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника. ■

Список литературы
находится в редакции

УДК 616.8-053.2

Витаминотерапия как обязательный элемент комплексного лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и других поведенческих проблем у недоношенных детей в раннем школьном периоде



Г.К. Каусова¹, **К.А. Пушкарев**²

¹Казахский Государственный медицинский университет «ВШОЗ», д.м.н., профессор, г. Алматы

²Казахский Государственный медицинский университет «ВШОЗ», магистрант МВА, г. Алматы

Дети, рожденные недоношенными, которые перенесли в перинатальном периоде гипоксию мозга, больше других сталкиваются с трудностями адаптационного периода в детском саду и в школе, а конфликтные ситуации со сверстниками в дальнейшем могут приводить к пограничным психическим нарушениям, таким как тревожные и депрессивные расстройства. Поэтому подход к выбору лечения должен проводиться комплексно, в сочетании как курсов медикаментозной терапии, так и физиотерапевтических сеансов с психологом. Безусловно, назначение поливитаминных и полиминеральных препаратов будет благоприятно влиять на основной курс лечения, вследствие воздействия на обмен центральных медиаторов, в частности серотонина, ацетилхолина, глицина и гамма-аминомасляной кислоты.

С 2008 года Республика Казахстан официально перешла на международные стандарты критериев живорождения детей, рекомендованные ВОЗ, согласно которым недоношенным должен считаться жизнеспособный ребенок, рожденный в сроке беременности до 37 полных недель (до 259-го дня беременности), и массой тела более 500 грамм. За восемь лет работы благодаря улучшению и совершенствованию методов выхаживания недоношенных детей их выживаемость за последние пять лет значительно возросла с 10–30% до более чем 70% [1, 2].

Однако несмотря на улучшение акушерской помощи и

совершенствование комплекса реанимационных мероприятий, проводимых в родовом зале, гипоксически-ишемические поражения головного мозга недоношенного новорожденного остаются одной из наиболее важных проблем современной педиатрии, так как поражение нервной системы в старшем возрасте в 70–80% случаев обусловлено перинатальными факторами. Остается также недооцененной негрубая симптоматика первых дней жизни, которая также проявляется многими неврологическими нарушениями в школьном возрасте [3].

Одним из последствий перенесенной гипоксии в пери-

натальном периоде у недоношенных являются симптомы дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), которые преимущественно свойственны детям дошкольного и младшего школьного возраста [4, 5].

Эти дети больше других сталкиваются с трудностями адаптационного периода в детском саду и в школе, где у них просматривается агрессивность в играх со сверстниками и неумение найти общий язык с ними, которые в дальнейшем приводят к пограничным психическим нарушениям, таким как тревожные и депрессивные расстройства.

Как показывает практика, решить проблемы СДВГ только пу-

тем введения занятий с психологом не удастся, так как согласно современным концепциям патогенеза, в основе его развития лежат повреждения мозга в пре- и перинатальном периоде и наследственная предрасположенность, реализующиеся при воздействии неблагоприятных влияний внешней среды. Вследствие чего лечение должно проводиться комплексно, в сочетании курсов медикаментозной терапии и физиотерапевтических сеансов [6, 7, 8].

Безусловно, одним из препаратов выбора в комплексной терапии поведенческих расстройств у детей должен быть только поливитаминный и полиминеральный препарат, который будет дополнительно воздействовать на обмен центральных медиаторов, особенно на метаболизм серотонина, ацетилхолина, глицина и тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Не стоит забывать и о незаменимых аминокислотах, таких как L-лизина гидрохлорид, который является основой для построения и участия в синтезе любых белков в растущем организме. Из-за дефицита лизина в растущем организме повышается утомляемость, усталость, неспособность к концентрации во время учебного процесса в школе [9, 10].

Основным принципом современной медицины является принцип ориентирования профессионального роста врача, который прежде всего дорожит доверием пациентов к себе и который должен постоянно совершенствоваться и интересоваться положением дел на рынке фармацевтики, изучать новые, более эффективные препараты и способы лечения.

Когда речь идет о препарате для детей, а еще и с таким сложным и трудным перинатальным

периодом, обращает на себя внимание ряд требований, которые должны соответствовать всем международным стандартам качества согласно требованиям Всемирной организации здравоохранения и Европейского союза. То есть он должен обладать высокой биологической активностью, что заключается в более эффективном действии препарата, и меньшем количестве противопоказаний, учитывая детский возраст.

В данном случае был оставлен выбор на комплексном поливитаминном препарате Фарматон Кидди, компании Boehringer Ingelheim, в состав которого входят витамины группы В, D, E, никотиновая кислота, кальций и незаменимая аминокислота Лизин.

Было обследовано и пролечено 162 ребенка младшего школьного возраста, которые родились недоношенными, в сроке гестации от 32 до 36 недель, которые предъявляли следующие жалобы: утомляемость в школе у 100% (162 ребенка), тяжесть в голове у 89,5% (145), гиперактивность у 85,2% (138), цефалгии у 82% (133), плохая успеваемость у 78,4% (127), головокружения у 77,8% (126), носовые кровотечения у 62,4% (101), дефицит внимания у 56,2% (91), нарушения зрения у 42% (68), тошнота и рвота по утрам у 27,8% (45).

Все пациенты были осмотрены педиатром, невропатологом и офтальмологом, помимо осмотров были проведены нейровизуально-лабораторные методы обследования, такие как электроэнцефалография (ЭЭГ), офтальмоскопия, общий анализ крови (ОАК) и электролиты крови.

Во время осмотра педиатра обращало на себя внимание изменение веса школьников из-за малоподвижного образа жизни

и несбалансированного питания: у 14,8% (24 ребенка) был излишний вес, а 38,9% (63) имели недостаточный вес.

При неврологическом осмотре имели место: нистагм 26,5% (43), гипотония 85,1% (138), гипорефлексия 8% (13), гиперрефлексия с расхождением рефлексогенных зон 92% (149).

Офтальмологический осмотр показал: снижение зрения у 29,6% (48 детей), транзиторные нарушения зрения у 67,9% (110).

По результатам анализов крови: анемия выявлена у 22,8% (37 детей), лимфоцитоз у 32,1% (52), гипокальциемия у 56,8% (92).

По результатам исследования ЭЭГ диагностированы: нарушения коркового электрогенеза 76,5% (124 ребенка), снижение функциональной активности мозга 27,2% (44), регуляторные нарушения 40,1% (65), дисфункция диэнцефально-подкорковых структур 78,4% (127), раздражение стволовых отделов 12,4% (20), эпилептиформная активность ни у кого не зарегистрирована.

Постановка окончательного диагноза основывалась на критериях МКБ-10 для гипердинамического (гиперкинетического) синдрома с дефицитом внимания. Также одновременно использовались критерии диагноза СДВГ по классификации DSM-IV-TR Американской психиатрической ассоциации, которые рекомендованы ВОЗ в качестве исследовательских диагностических критериев, а также шкала оценки функциональных нарушений M. Weiss (Weiss Functional Impairment Rating Scale, Parent Report – WFIRS-P). У всех 162 пациентов была диагностирована комбинированная форма СДВГ по DSM-IV-TR.

После проведенного комплексного клиничко-лаборатор-

но-нейроинструментального обследования было назначено комплексное лечение СДВГ, согласно протоколам Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

Дети были разделены на две группы: I группа детей принимала Фарматон Кидди – 81 ребенок, II группа принимала другой поливитаминный препарат, не содержащий L-лизина гидрохлорид – 81 ребенок.

Продолжительность лечения составила два месяца. Клинически значимое улучшение было достигнуто в I группе уже в конце первого месяца лечения на 87% (71 ребенок), а во второй только на 33% (27 детей). В группе пациентов, принимавших Фарматон Кидди, нежелательные явления были зарегистрированы у 7 пациентов: у 5 – усиление возбудимости, у

2 – аллергическая реакция на препарат (в виде сыпи).

После двух месяцев лечения наблюдалось уменьшение выраженности основных симптомов по шкале СДВГ – DSM-IV в группе Фарматон Кидди со снижением балльной оценки невнимательности, гиперактивности, импульсивности. Также значительно улучшились показатели ЭЭГ мониторинга после лечения. Показатель нарушения коркового электрогенеза уменьшился в I группе до 12,3% (10 детей), во II группе до 22,2% (18 детей); функциональная активность мозга в I группе улучшилась до 83,4% (68), во II группе до 53,1% (43), улучшение работы диэнцефально-подкорковых структур в обеих группах полностью компенсировалась.

Также, за два месяца лечения увеличилось содержание кальция в крови и компенсиро-

вались показатели гемоглобина и лимфоцитарной формулы.

Таким образом, отдаленные последствия неправильного ведения недоношенных детей в перинатальном периоде с поражением центральной нервной системы приводят к таким нарушениям, как СДВГ, ведущему к трудностям обучения в школе и проблемам поведения во взаимоотношениях с окружающими сверстниками. Таким образом, наблюдения показали положительную динамику в нормализации обменных процессов при применении препарата Фарматон Кидди с оптимальным содержанием в нем витаминов и микроэлементов в лечении детей школьного возраста, которые родились недоношенными и у которых было неблагоприятное течение перинатального периода. ■

Список литературы

1. The UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: report 2013. New York: UNICEF, 2013.
2. Lawn J., Blencowe H., Oza S., et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet 2014; 384: 189–20.
3. WHO. World Health Assembly closes. Geneva: World Health Organization, 2014.
4. Jamison D.T., Summers L.H., Alleyne G., et al. Global health 2035: a world converging within a generation. Lancet 2013; 382: 1898–955.
5. Rajaratnam J.K., Marcus J.R., Flaxman A.D., et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970–2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. Lancet 2010; 375: 1988–2008.
6. World Bank Group, World Health Organization. Global civil registration and vital statistics: Scaling up investment plan 2015–2024. Washington, DC: World Bank Group, 2014.
7. Lawn J.E., Davidge R., Paul V.K., et al. Born too soon: care for the preterm baby. Reprod Health 2013; 10 (suppl 1): S5.
8. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012; 379: 2162–72.
9. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD004905.
10. Grantham-McGregor S.M., Fernald L.C., Kagawa R.M., Walker S. Effects of integrated child development and nutrition interventions on child development and nutritional status. Ann N Y Acad Sci 2014; 1308: 11–32.

Фарматон®

Кидди®



- Разрешен к приему детьми, начиная с 1 года!
- Специально разработан для применения в период роста у детей и подростков!



Поливитаминный комплексный препарат для детей, содержащий **Лизин!**

Показания к применению

- ✓ профилактика витаминной недостаточности
- ✓ при ограничениях в питании
- ✓ период выздоровления
- ✓ при потере аппетита
- ✓ состояние после перенесенного заболевания, инфекции или хирургического вмешательства
- ✓ для восполнения растущей потребности в витаминах и незаменимой аминокислоте лизине у детей

Способ применения и дозы

- ✓ Дети от 1 года до 5 лет – 2,5 мл в день.
- ✓ Дети от 5 до 12 лет – 5 мл в день.
- ✓ Подростки от 12 до 18 лет – 7,5 мл в день.

Побочные действия

- ✓ реакции гиперчувствительности

Противопоказания

- ✓ повышенная чувствительность к любому ингредиенту из состава препарата
- ✓ нарушение обмена кальция
- ✓ гиперавитаминоз D
- ✓ почечная недостаточность
- ✓ фенилкетонурия

Особые указания

Информация для больных диабетом:
препарат содержит 1,8 г углеводов в максимально
рекомендованной дневной дозе 7,5 мл.

Условия отпуска из аптек
Без рецепта



PK-TC №012894 от 23.05.2013
Разрешение НКЗ48/ВВ/00000191 от 26.05.2014

Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания



Зайков С.В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Заболевания органов дыхания (ЗОД) традиционно занимают первое место в структуре заболеваемости детей и взрослых. Так, в структуре общей заболеваемости у детей респираторные заболевания составляют около 50%, а у взрослых – более 30%. Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств, предназначенных для пациентов с ЗОД, можно констатировать, что проблема их лечения и профилактики до сих пор остается чрезвычайно актуальной. Применение иммуностропных (и особенно иммуномодулирующих) препаратов при ЗОД в последние годы относится к перспективным направлениям практической медицины. Данный вид терапии способствует существенному снижению риска их развития, уменьшению частоты рецидивов и хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения ЗОД инфекционной природы, позволяет предупреждать развитие их осложнений, корригировать вторичную иммунную недостаточность и существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов.

В последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес при ЗОД вызывают лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее).

Необходимо отметить, что специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей респираторных заболеваний выгодно отличается от неспецифической иммуностимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. Связано это также и с тем, что, к сожалению, у наиболее высокоэффективного метода профилактики инфекционных заболеваний – вакцин – сегодня в пульмонологии достаточно ограниченные возможности. Существуют вакцины против пневмококка, гемофильной палочки и др., ежегодно появляются новые вакцины против вируса гриппа, стафилококка. Однако против

большинства респираторных патогенов вакцин не существует, не говоря уже об отсутствии поливакцин с антигенами основных возбудителей респираторных инфекций. Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому большое значение приобретают так называемые вакциноподобные препараты, действие которых направлено на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей. В связи с этим в последние годы для лечения и профилактики ЗОД широкое применение получили иммунокорректоры бактериального происхождения, прежде всего бактериальные лизаты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретных возбудителей. Бактериальные лизаты можно назначать в острый период заболевания и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов бо-

лее эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной терапией.

Основными представителями бактериальных лизатов в Украине являются Бронхо-Мунал, ИРС 19 и Имудон, однако, последний используется для лечения и профилактики инфекционных заболеваний ротовой полости, поэтому он не рассматривается в данном обзоре. Бактериальные лизаты инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в этих препаратах. Их использование обуславливает контакт антигенов наиболее значимых возбудителей ЗОД с макрофагами, находящимися в слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта, с последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми). В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам возбудителей, содержащихся в бактериальных иммуностропных

препаратах. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей респираторных заболеваний.

Поскольку бактериальные иммуномодулирующие препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата, то его прием имеет вакциноподобное действие, сопровождаясь индукцией специфического ответа как в системе местного, так и системного иммунитета. Таким образом, вышеуказанные препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, субстраты которых входят в состав препарата. Однако они способны также повышать общую резистентность организма, что позитивно сказывается на их профилактическом эффекте при респираторных инфекциях.

ИРС 19 представляет собой лизаты 19 штаммов, наиболее часто встречающихся при респираторных инфекциях бактерий. Препарат предназначен для проведения местной иммунотерапии заболеваний верхних дыхательных путей. Оказывает позитивное действие на специфический и неспецифический иммунитет, повышает фагоцитарную активность макрофагов, а также лизоцима и секреторных иммуноглобулинов. Основные механизмы действия ИРС 19 направлены на увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, индукцию специфических секреторных антител класса IgA (sIgA), образование защитного слоя из sIgA на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, повышение активности макрофагов. Препарат назначается как с профилактической, так и с лечебной целью пациентам с инфекциями верхних дыхательных путей: ринит, ринофарингит, евстахиит, отит, ларингит, гайморит и т.д.

Проведенные в различных странах клинические исследования позволяют считать ИРС 19 эффективным и удобным для применения (интраназальная форма) средством профилактики острых респираторных инфекций, особенно в практике оториноларингологов. Препарат обладает также положительным действием при уже развившейся инфекции, улучшающим состояние больных при осложнениях ОРВИ и хронических респираторных инфекционных процессах, позволяя уменьшить потребность в назначении антибиотиков и ускорить сроки выздоровления соответствующей категории пациентов. Однако необходимо иметь в виду, что данные работ последних лет свидетельствуют о том, что в ряде случаев отмечается недостаточная эффективность местных бактериальных лизатов, к которым и относится ИРС 19, что может быть связано со следующими причинами:

- ❖ коротким временем контакта препаратов со слизистыми оболочками и в силу этого захватом слизистыми оболочками дыхательных путей незначительной части антигенных субстанций;
- ❖ постоянным омыванием слюной области ротоглоточного сегмента, где не функционирует реснитчатый эпителий, мешающее постоянному контакту препарата с иммунокомпетентными клетками;
- ❖ отсутствием данных о времени воздействия местных бактериальных лизатов при их применении.

Такие же результаты были получены ранее в отношении местной терапии антибиотиками, которые подтверждают достаточную эффективность использования антибиотиков для местной терапии только при лечении отитов [10]. Кроме того, в настоящее время сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком использовании антибиотиков у часто болеющих пациентов, что приводит к дисбиотическим реакциям ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях и к полному отсутствию облигатной микрофлоры.

Это позволяет предположить, что бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему.

Потому в клинической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия, к которым относится Бронхо-Мунал, представляющий собой лиофилизированный лизат 8 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (таблица).

Следовательно, согласно представленным данным, Бронхо-Мунал обладает следующими позитивными эффектами на разные звенья иммунного ответа [17, 18, 25, 27, 28, 32, 36]:

- ❖ стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т.ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- ❖ стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- ❖ повышает число и активность Т-хелперов;
- ❖ увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- ❖ увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- ❖ повышает активность NK-клеток («натуральные, естественные киллеры»);
- ❖ увеличивает выработку важнейших цитокинов: INF-γ (гамма-интерферон), IL-1, 2, 6, 8 (ИЛ-1, 2, 6, 8), TNF-α (фактор некроза опухолей), нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E₂, α-интерферона;
- ❖ улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- ❖ уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;
- ❖ уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Таблица. Основные возбудители ЗОД и состав препарата «Бронхо-Мунал»

Лизаты микроорганизмов в составе Бронхо-Мунала	Основные возбудители инфекций органов дыхания			
	Синусит	Отит	Тонзиллит	Бронхит
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+++	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+++	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		+	+	++
<i>Klebsiella ozaenae</i>	+			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	++	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++

Все это приводит к тому, что Бронхо-Мунал:

- ❖ не просто стимулирует, а модулирует иммунитет;
- ❖ обладает вакцинирующим эффектом;
- ❖ обладает системным иммуномодулирующим действием;
- ❖ не только вызывает антигенспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы.

Препарат применяют как с лечебной, так и с профилактической целью по 1 капсуле 1 раз в день при всех ЗОД инфекционной природы. В остром периоде заболевания курс длится от 10 до 30 дней. Профилактический курс составляет 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев подряд. Для использования в педиатрической практике применяют Бронхо-Мунал П, в котором содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (7 мг и 3,5 мг соответственно).

Бронхо-Мунал относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной при помощи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями, а также взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и хроническим

бронхитом (ХБ). Так, при проведении подобного исследования у 220 детей с повторными респираторными инфекциями назначение Бронхо-Мунала привело к достоверному снижению (на 24% на протяжении 6 месяцев) частоты соответствующих инфекций [33]. То, что Бронхо-Мунал существенно (на 10% и более) сокращает частоту рецидивов у детей с рецидивирующими ЗОД подтверждено также результатами исследования у 232 детей, страдающих рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей [13]. Подобные же результаты продемонстрированы в другом исследовании [20]. Так, авторами показано, что курсовое применение Бронхо-Мунала с целью профилактики рецидивов респираторных инфекций у детей привело к уменьшению на 37% частоты их обострений, на 42% снизило тяжесть клинических проявлений заболевания, на 45% уменьшило частоту применения детьми антибиотиков и на 79% длительность проведения сопутствующей терапии. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, результаты которого показали, что прием Бронхо-Мунала при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей на 52% снижает общую частоту инфекционной патологии, на 50,6% – частоту инфекций верхних дыхательных путей, на 68% – частоту отитов и на 73,7% – длительность случаев обострения инфекций органов дыхания [21].

Исследования эффективности и безопасности Бронхо-Мунала проводились также российскими и

украинскими авторами. Так, сравнительная оценка его клинико-иммунологической эффективности была проведена у детей в возрасте 2-7 лет с повторными бронхитами, ринофаринготрахеитами, хроническим аденоидитом в условиях санаторно-восстановительного лечения. В контрольной группе 19 детей получали санаторное лечение, включавшее диетотерапию, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, санацию верхних дыхательных путей. В основной группе 32 ребенка получали Бронхо-Мунал по стандартной схеме. Через 5 месяцев у детей, получавших Бронхо-Мунал, в 2 раза снизилось число респираторных инфекций, в 2,4 раза – средняя длительность их эпизодов, но наиболее значительно (в 8 раз) в основной группе снизилась частота повторных бронхитов [9]. В другом исследовании [12], проведенном среди детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, страдающих вирусно-бактериальными инфекциями на фоне лимфатического диатеза и atopического дерматита, был показан положительный клинико-иммунологический эффект (сокращение частоты ОРВИ, срока их клинического течения, положительная динамика большинства показателей иммунной системы) после применения Бронхо-Мунала.

На эффективность применения Бронхо-Мунала у детей в возрасте 1-12 лет, страдающих часто рецидивирующими и хроническими ЗОД, указывается также в работе [11]. Автором был получен положительный клинический эффект применения

препарата уже во время проведения курса лечения им, а также при наблюдении в последующие 3 месяца. При этом у детей сократилось число острых заболеваний и обострений хронических процессов вплоть до полного их устранения, значительно сократилась продолжительность и уменьшилась тяжесть острых эпизодов болезни. Важно, что при этом клинический эффект сопровождался положительной динамикой лабораторных показателей функции иммунной системы (повышение числа и функциональной активности Т-, В-лимфоцитов и их субпопуляций, содержания иммуноглобулинов основных классов, усиление фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов).

В другом исследовании у больных с частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), принимавших Бронхо-Мунал, снижалось число обострений в 4,8 раза, суммарная длительность обострений уменьшалась в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками – в 12 раз [10]. Как показали клинические наблюдения, дети с аллергическими заболеваниями при включении Бронхо-Мунала в комплексную терапию не только реже болели ОРВИ, но и в меньшей степени были подвержены приступам бронхообструкции. В российском исследовании было показано, что при назначении препарата детям в остром периоде ОРВИ в течение 10 дней в сочетании с антибиотиками отмечена эффективность комплексного лечения и снижение потребности в других лекарственных средствах и антибиотиках [3]. По данным Т.П. Марковой с соавт. [5-8], при назначении бактериальных лизатов системного действия (Бронхо-Мунал) в группе часто и длительно болеющих детей с очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, аденоидиты) и частотой ОРВИ 6 и более раз в год, вне периода обострения, отмечается активация Т-клеток (CD3+HLA-DR+ -клетки), повышение количества CD3+, CD4+ -клеток, Т-киллеров (CD3+CD16+ -клетки), синтеза клетками α- и γ-интерферонов, уровня сывороточного IgG, IgA и IgA в слюне. При этом эффект одного курса бактериальных лизатов системного

действия сохранялся в течение 6 месяцев, а при проведении курсового лечения препаратами топического действия (имудон) сохранялся всего лишь в течение 3 месяцев.

Целесообразность использования очищенных бактериальных лизатов, к которым прежде всего относится Бронхо-Мунал, при ЛОР-патологии у детей, по мнению одного из ведущих оториноларингологов России проф. Т.И. Гаращенко [2], определяется необходимостью активного раннего формирования иммунного ответа для подготовки детей (особенно с В-клеточными иммунодефицитами, склонностью к гнойным заболеваниям уха, околоносовых пазух, ангины) к вхождению в детские коллективы, поскольку до 30% таких детей имеют селективный дефицит IgA, IgG и низкий уровень секреторного IgA во внешних секретах уха, синусов, глотки и носоглотки. В таких ситуациях активная иммунизация детей с помощью бактериальных лизатов наряду с назначением заместительной (пассивной) иммунотерапии препаратами иммуноглобулинов, является важной частью лечения детей с ЛОР-патологией, предрасположенных к развитию осложненных флегмонозных, остеомиелитических процессов носа и околоносовых пазух.

Значительный интерес также представляют наблюдения эффективности бактериальных лизатов у пациентов с гипогаммаглобулинемией и общей вариабельной иммунологической недостаточностью (ОВИН), страдающих повторными респираторными инфекциями. У больных с повторными респираторными инфекциями и гипогаммаглобулинемией после лечения Бронхо-Муналом отмечено повышение уровня сывороточных IgG, А [31]. У больных с ОВИН после приема Бронхо-Мунала повышался уровень IgA [24]. Необходимо отметить, что эффективность лечения бактериальными лизатами еще больше увеличивалась при использовании в комплексе с ними препаратов иммуноглобулинов.

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал является высокоэффективным и безопасным иммуномодулятором системного действия у детей

с частыми и рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей, который при курсовом его применении сокращает частоту острых инфекционных ЗОД и их рецидивов, значительно уменьшает продолжительность и тяжесть острых эпизодов болезни, снижает потребность в использовании антибактериальных и других лекарственных средств, улучшает или даже полностью нормализует функцию иммунной системы ребенка.

Высокий клинический эффект Бронхо-Мунала был выявлен и у взрослых пациентов. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана его терапевтическая эффективность у 40,0-74,5% больных ХБ и ХОЗЛ [16, 17]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняло участие 354 пациента пожилого возраста, было показано, что Бронхо-Мунал на 40% уменьшил частоту инфекционных обострений у взрослых больных с ХОЗЛ и на 28% снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей [29]. Применение Бронхо-Мунала в целях профилактики обострений заболевания в двойном слепом исследовании [14] у 381 пациента с ХОЗЛ обеспечило уменьшение на 30% числа случаев госпитализации больных, на 55% длительности их госпитализации и соответственно стоимости лечения пациентов. Вышеприведенные положительные результаты применения Бронхо-Мунала у взрослых больных с ХБ подтверждаются и данными других авторов. Так, вследствие применения Бронхо-Мунала с профилактической целью у пациентов с ХОЗЛ значительно снизилась частота (на 24% на протяжении 6 месяцев) и тяжесть обострений (на 41%), потребность в назначении антибиотиков (на 24,5%), бета-2-агонистов (на 20%) и муколитиков (на 50%) [23, 26, 35]. Важно также то, что клиническая эффективность Бронхо-Мунала у больных с инфекционно-зависимыми обострениями ХОЗЛ положительно коррелировала с его позитивными иммунологическими эффектами [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17] с участием 256 больных пожилого и

старческого возраста с ХБ также доказано уменьшение частоты и тяжести обострений и соответственно уменьшение приема антибактериальных лекарственных средств у пациентов, получавших Бронхо-Мунал. При этом, по мнению авторов других работ [22, 32], механизмами действия Бронхо-Мунала у больных ХБ и ХОЗЛ является увеличение продукции секреторного IgA, но не только за счет фракций, специфичных в отношении входящих в состав препарата патогенных микроорганизмов, а также за счет повышения продукции цитокинов (интерлейкина-6 и интерлейкина-8), что в свою очередь вызывает активацию и неспецифических защитных механизмов (система интерферонов и др.). Имеются отдельные сообщения [34] о достоверной эффективности применения Бронхо-Мунала для профилактики легочных осложнений в послеоперационном периоде у лиц с ЗОД в анамнезе.

Бронхо-Мунал также эффективен и при заболеваниях ЛОР-органов у взрослых. Эффект Бронхо-Мунала проявлялся в снижении частоты и длительности инфекций верхних дыхательных путей, в двукратном снижении числа обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, уменьшении частоты и тяжести инфекций, потребности в назначении антибиотиков [4].

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал у взрослых можно с успехом применять при ХБ и ХОЗЛ для снижения частоты их обострений, более легкого и менее продолжительного течения и сокращения частоты применения антибиотиков, бронхолитиков и муколитиков. Важен также и тот факт, что Бронхо-Мунал у больных ХБ продемонстрировал хорошую переносимость. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [16] у 104 больных с ХБ, получавших Бронхо-Мунал, отмечено снижение частоты обострений заболевания и их тяжести. При этом побочные эффекты (тошнота и боль в животе) отмечены лишь у одного пациента.

Применение Бронхо-Мунала целиком оправдано и с позиций фар-

макоэкономики. Так, в мета-анализе [37] результатов 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что использование препарата у детей с частыми ЗОД уменьшает число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, снижает затраты на приобретение лекарственных препаратов, а также общие затраты пациента и общества. Кроме того, в исследовании [15] показано, что Бронхо-Мунал уменьшает затраты как пациента, так и всего общества на госпитализацию больных по поводу тяжелых обострений ХОЗЛ. Так, прием препарата на 30% снижал риск госпитализации в сравнении с плацебо, на 55% уменьшал ее длительность, на 44% снижал среднюю стоимость госпитализации и на 36% ее общую стоимость.

С учетом однонаправленности действия системных и местных бактериальных лизатов, о чем указано в начале обзора, естественно возникает вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть, однако в связи с неоднозначностью полученных результатов исследования в этом направлении следует расширить.

Важным вопросом при применении бактериальных лизатов также является количество курсов проведения иммунотерапии. Так, прием добровольцами бактериального лизата per os в течение 10 дней обеспечил значительное увеличение содержания IgA в слюне, который через месяц после окончания приема препарата возвратился к исходному уровню. Однако у тех, кто прошел повторный профилактический курс, высокий уровень IgA поддерживался на протяжении уже 3 месяцев [30]. Необходимо также отметить, что назначение лишь одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций, поэтому желательно проведение нескольких курсов терапии [1, 5-8].

Следует также отметить, что бактериальные лизаты применяются в основном в комплексной терапии, однако при иммунореабилитационных мероприятиях они могут применяться и в виде монотерапии. Такой

подход оправдан для проведения иммунореабилитации лиц, не полностью излеченных после перенесенного острого инфекционного бронхолегочного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита), онкологических больных для улучшения качества их жизни, а также для часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

Таким образом, применение бактериальных лизатов (Бронхо-Мунала) сокращает частоту развития острых и обострений рецидивирующих и хронических заболеваний бронхолегочной системы, уменьшает риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в органах дыхания, сокращает частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов (ринита, синусита, ларингита, трахеита), снижает частоту реинфекции при частых острых респираторных заболеваниях, способствует нормализации функции иммунной системы, системно и местно воздействуя на специфический и неспецифический иммунитет. Важно, что применение Бронхо-Мунала также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств и особенно антибиотиков, что позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что рациональное применение бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания заслуживает серьезного внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие серьезных противопоказаний должны способствовать еще более широкому внедрению этих препаратов в практическую деятельность врачей различных специальностей. ■

*Список литературы
находится в редакции*

Polysomnography for the Diagnosis of Sleep Disordered Breathing in Children Under 2 Years of Age

Kristie L. DeHaan, BSc¹, Chris Seton, MBBS², Dominic A. Fitzgerald, MBBS, PhD^{2,3}, Karen A. Waters, MBBS, PhD^{2,3,4}, and Joanna E. MacLean, MD, PhD^{1,5*}

¹ Department of Paediatrics, Division of Respiratory Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

² Department of Respiratory Medicine, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia

³ Discipline of Paediatrics and Child Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁴ Department of Physiology, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁵ Women and Children's Health Research Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Objectives: To describe clinical polysomnography (PSG) results, sleep physicians' diagnosis, and treatment of sleep disorder breathing in children less than 2 years of age. **Study Design:** Retrospective clinical chart review at a pediatric tertiary care center, pediatric sleep laboratory.

Subject Selection: Children less than 2 years of age who underwent clinical PSG over a 3-year period.

Methodology: PSG results and physician interpretations were identified for inclusions. Children were excluded if either PSG results or physician interpretations were unavailable for review. Infants were classified in three age groups for comparison: <6 months, 6–12 months, and >12 months.

Results: Matched records were available for 233 PSGs undertaken at a mean age 11,1±7,0 months; 31% were <6 months, 23% were 6–12 months, and 46% were 12–24 months of age. Infants <6 months showed significant differences on sleep parameters and respiratory indicators compared to other groups. Compared to physician sleep disordered breathing (SDB) classification, current pediatric apnea-hypopnea index (AHI)-based SDB severity classification overestimated SDB severity. Age and obstructive-mixed AHI (OMAHI) were most closely associated with physician identification of SDB. Conclusion: Children <6 months of age appear to represent a distinct group with respect to PSG. Experienced sleep physicians appear to incorporate age and respiratory event frequently when determining the presence of SDB. Further information about clinical significance of apnea in infancy is required, assisted by identification of

factors that sleep physicians use to identify SDB in children <6 months of age.

Keywords: sleep disordered breathing, infants, diagnosis, treatment.

Funding source: Women and Children's Health Research Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Introduction

Polysomnography (PSG) is the accepted standard for measuring sleep disordered breathing (SDB) including obstructive sleep apnea (OSA) in both adults and children [1, 2]. In children >1 year of age undergoing in-laboratory attended PSG, an apnea-hypopnea index (AHI) >1,5 events/hr of sleep is statistically abnormal [3–6]. However, the cut-off values that define clinically significant abnormalities, or level at which treatment is likely to alter outcome are yet to be determined. Therefore, PSG results, including but not limited to AHI, are part of the information used by clinicians to diagnose SDB and OSA [7]. PSG criteria used in research studies to

define SDB and OSA vary and are based on cut-offs applied to AHI [8], respiratory disturbance index (RDI) [9], obstructive AHI (OAH) [10–13], or a combination of respiratory parameters on PSG [14]. Criteria used to determine SDB in infancy are less well-reported with no accepted criteria to define an abnormal AHI in children less than 1 year of age. In fact, infants <1 year of age are recognized to have unique issues with respect to SDB such that this group is excluded from practice guidelines [2, 15].

There are several reasons why applying the same criteria for an abnormal AHI in children to infants may not be appropriate. Prior to birth, the fetus does not rely on breathing for gas exchange and, therefore, there is considerable variability of both the amplitude and frequency of fetal breathing movements [16]. After birth, variability continues to decrease such that a more stable pattern of both breathing and heart rate develops. Apnea [17] periodic breathing [18, 19] and oxygen desaturation [20–23] during sleep are normal events in healthy infants in the first few weeks after birth. Decrease in respiratory events with increasing age reflects greater stability in the respiratory control system [20, 23]. Infants have more compliant upper airways and chest wall which increase the collapsibility of the upper airway and predisposes to par-

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

adoxical respirations [24–26]. Finally, infant arousal responses are immature with greater variability in the arousal response to stimuli such as hypoxemia and changes in upper airway resistance [27, 28]. This variability in arousal response, along with greater variability of oxygen desaturation events, is likely to impact scoring of central apneas and hypopneas and, thus, alter the normal range of AHI in younger infants.

Previous studies in infants have used different cut-offs for defining an abnormal PSG respiratory event level, including a respiratory disturbance index (RDI) >5 events/hr of sleep [29], mixed plus obstructive apnea index >2 events/hr of sleep [30], AHI >2 events/hr unless >25% of events were central [31], and obstructive mixed AHI >3 events/hr [32]. A recent review on OSA in infants suggests that an AHI >2 events/hr indicates the probable presence of OSA [33]. These criteria may represent the upper limit of normal in infants; whether they define a clinically significant cut-off or a threshold level where treatment should be considered to reduce the consequences of SDB is not known. The primary aims of this study are as follows: (1) to describe the results of PSG in a large cohort of children less than 2 years of age undergoing clinical PSG and (2) to determine the relationship between AHI, physician diagnosis, and treatment of SDB in children under 2 years of age. We hypothesize that infants less than 6 months of age will represent a distinct group with respect to PSG results and application of these results in treatment decisions.

Methods

Sleep laboratory records were reviewed to identify all children less than 2 years of age who underwent clinical PSG over a 3-year period (2008–2010 inclusive). All children were referred by a physician to the pediatric sleep clinics at a single tertiary care center for review by one of three sleep physicians. All sleep physicians had completed training in pediatric sleep medicine and have been in active clinic practice for a minimum of 15 years. After a clinical review, the sleep physician determined that PSG was necessary and referred to the sleep laboratory. At the time of the study, no screening or other sleep measures

were used prior to PSG. Demographic information, study indication, and PSG results were extracted from sleep laboratory records. Clinical diagnoses, physician interpretation, and treatment recommendations were extracted from medical chart review. Children were excluded from the final analysis if either PSG results or physicians' interpretation and recommendations were unavailable for review. Children were divided into three groups based on age at the time of study: <6 months, 6–12 months, and >12 months.

PSG was completed using the standard infant protocol of the sleep laboratory. This included the determination of sleep state using an electroencephalogram (EEG; C4–M1, C3–M2, O1–M2, O2–M1, F4–M1, F3–M2), electrooculogram (EOG; ROC/M1, LOC/M2), and submental electromyogram (EMG). Channels to evaluate respiratory status included pulse oximetry, nasal/oral air flow by thermistor, nasal pressure, chest, and abdominal wall movement using respiratory inductance plethysmography, and diaphragm and abdominal muscle activity by trans-diaphragmatic EMG. Carbon dioxide was monitored using transcutaneous CO₂ (T_cCO₂). Cardiac monitoring included the pulse signal from the oximeter and electrocardiogram (ECG). Following the standard laboratory protocol, infants <3 months of age may undergo daytime PSG. Both initial and follow-up diagnostic studies were included in the analysis.

Analysis of PSG data was completed by a single experienced scorer using the criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [34]. Although AASM sleep staging criteria can be applied starting at 2 months of age, sleep staging for infants <6 months of age was completed using the criteria outline by Anders et al. [35] as the standard protocol in the laboratory where the study was completed. For the purpose of analysis, active sleep (AS) in infants <6 months and rapid eye movement sleep (REM) in infants ≥6 months of age were combined as AS/REM and quiet sleep (QS) in infants <6 months and slow wave sleep (SWS) in infants ≥6 months of age were combined as QS/SWS. Obstructive apnea was defined as the cessation of airflow (<10% of baseline level) for a minimum duration of two missed

breaths with evidence of ongoing respiratory efforts. Central apnea was defined as the cessation of airflow (<10% of baseline level) for a minimum of two missed breaths if followed by an arousal, awakening or ≥3% oxygen desaturation, or for ≥20 sec in the absence of any associated events. Mixed apneas included central and obstructive components in the same event. Hypopneas were defined based on a decrease in airflow between 10–50% of baseline which was associated with an arousal, awakening, or ≥3% oxygen desaturation. Apnea-hypopnea index (AHI) was calculated based on the number of apneas and hypopneas during sleep divided by the total sleep time. The obstructive-mixed AHI (OMAHI) included obstructive and mixed apneas and hypopneas, while the central AHI (CAHI) included central apneas and hypopneas. Oxygen desaturation index (ODI) was calculated based on the number of oxygen desaturation events ≥3% during sleep divided by the total sleep time (TST). Classification of SDB severity by AHI was based on pediatric studies where AHI <1 event/hr is considered normal, AHI 1–5 events/hr indicates mild SDB, AHI 5–10 events/hr indicates moderate SDB, and AHI >10 events/hr indicates severe SDB [36, 37]. Severity classification by physicians was obtained from the physician report for the PSG. This was either included in the PSG interpretation report or in the first clinic letter following the completion of the PSG. Treatment recommendations were also recorded. Where the physician classification crossed two categories (e.g., mild to moderate), the most severe category was assigned.

Statistical analysis was completed using SPSS 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Frequency analysis and descriptive statistics were used to describe the demographics, PSG results, physician interpretation, and treatment recommendations. PSG variables with non-normal distribution were log transformed for statistical analysis. χ^2 analysis, γ , and one-way ANOVA, as appropriate, were used for group comparisons. Logistic regression was used to determine the contribution of multiple factors to physician classification of PSG results. Age was included in the model based on the hypothesis. To determine other variables for inclusion in multivariate

regression analysis demographic, sleep, and respiratory parameters were tested in univariate analysis. All variables with a $P < 0,10$ on univariate analysis were included in the final model. Otherwise, a $P < 0,05$ was interpreted as demonstrating statistically significant differences. Bonferroni correction was applied in the analysis of post-hoc comparisons. The study was approved by the Research Ethics Committee.

Results

A total of 300 matched physician reports and PSG data were available for inclusion. Among these, 68 were treatment studies and excluded from further analysis. The final analysis included 232 paired PSG results and physician reports from 205 children less than 2 years of age. Age at study ranged from 7 days to 24 months with a mean age at study of

$11,1 \pm 7,0$ months; 71 children were <6 months (31%), 54 were 6–12 months (23%), and 107 were 12–24 months (46%) at the time of the PSG. Sex and syndrome/multiple anomalies had the same distributions across age groups (Table 1). Compared to children 12–24 months, infants <6 months had lower weight and head circumference z-scores while weight for length z-score was lower in infants 0–6 months and 6–12 months groups compared to infants 12–24 months.

The listed indications for PSG were exclusively related to sleep disordered breathing (SDB; Table 2); suspected OSA was the most common with (25, 10,8%) or without (72, 31,0%) a specific risk factor for OSA. Primary indications for PSG did differ by age group; for example, infants <6 months were more likely to have a PSG because of a family

history of SIDS or ALTE while infants 6–12 months and 12–24 months were more likely to have a PSG because of cardio-respiratory disease.

Sleep parameters differed by age group as expected (Table 3). Respiratory parameters also differed by age group (Table 3). AHI, OMAHI, ODA, and minimum oxygen saturation were different in infants <6 months compared to other age groups. CAHI was higher in infants <6 months compared to infants 12–24 months.

Severity classification of SDB by AHI also differed by age group (Table 4). For example, severe SDB by AHI was identified in 82% of PSG results for infants <6 months and this accounted for 48,7% of severe SDB across the whole cohort. In contrast to classification by AHI, there was no difference in severity classification by age group using physician

Table 1. Description of the Sample by Age Group

	<6 months	6–12 months	12–24 months
N	71	54	107
Age (months; SD)	2,6±1,4	9,2±2,0	17,7±3,2
Syndrome or multiple anomalies (%)	39,4%	31,5%	43,9%
% Male	52%	59%	65%
Length z-score	-0,30±1,9	-0,24±1,8	-0,28±1,7
Weight z-score†	-0,82±1,9	-0,23±1,3	0,37±1,3
Weight for length z-score*	-0,05±1,7	-0,03±1,4	0,67±1,3
Head circumference z-score**	-0,33±1,7	0,28±1,7	0,53±1,6

Syndromes include Aperts syndrome, Beckwith Wiedemann syndrome, brachio-oto-renal syndrome, Catel-Manzke syndrome, Down syndrome, Joubert syndrome, Opitz Frias syndrome, Prader-Willi syndrome, Trencher-Collins syndrome, and trisomy 21.

Weight: <6 months <12–24 months†; Weight for length: <6 months <12–24 months*; Head circumference: <6 months <12–24 months**;

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, † $P < 0,001$.

Table 2. Primary Indications for PSG by Age Group. Numbers Represent the Percentage (%) of Children Within the Age Group*

Primary indication	<6 months (%)	6–12 months (%)	12–24 months (%)
Suspected OSA with no specific risk	32,4	25,9	32,7
Suspected with specific risk	5,6	9,3	15,0
Non-syndromic palatal cleft or PRS	18,3	11,1	7,5
Cardio-respiratory disease	2,8	7,4	10,3
ALTE or family history of SIDS	15,5	9,3	0
Syndrome/multiple anomalies	5,6	0	8,4
Respiratory symptoms without snoring	4,2	5,6	0
Central apnea	1,4	1,9	0,9
Post-operative or follow-up study	2,8	20,4	16,8
No indication listed	14,1	11,1	13,1

* $\chi^2=45,6$; $P < 0,001$.

Table 3. Sleep and Respiratory Parameters by Age Group

	<6 months	6–12 months	12–24 months
Total sleep time (TST; hr) [†]	5,5±2,0	7,6±0,8	7,6±1,0
AS/REM (%) [†]	40,7±14,1	27,6±8,5	23,2±7,7
QS/SWS (%) [†]	40,7±11,3	27,9±9,8	26,9±8,3
Sleep efficiency (%) [†]	72,2±13,8	83,8±6,9	85,0±9,4
Arousal index (events/hr) [†]	54,2±19,4	12,2±8,2	10,5±5,2
AHI (events/hr) [†]	28,6±21,8	12,4±14,4	10,2±9,7
OMAHI (events/hr) [†]	22,0±25,2	8,4±14,3	8,1±10,4
CAHI (events/hr) [†]	8,3±8,8	3,9±3,5	3,0±7,1
ODI (events/hr) [†]	33,4±25,9	16,7±17,8	11,8±10,7
Minimum O ₂ saturation (%) [†]	72,3±13,2	81,5±7,8	82,2±8,2

TST, total sleep time; AS/REM, active sleep/rapid eye movement sleep; QS/SWS, quiet sleep/slow wave sleep; AHI, apnea-hypopnea index; OMAHI, obstructive mixed apnea-hypopnea index; CAHI, central apnea-hypopnea index; ODI, oxygen desaturation index. Post-hoc: TST, QS/SWS, Sleep efficiency, Arousal Index, AHI, OMAHI, ODI, Minimum O₂ saturation: <6 months <6–12 months[†]; <6 months <12–24 months[†]. AS/REM %: <6 months >6–12 months[†]; <6 months >12–24 months[†]; 6–12 months >12–24 months^{**}. CAHI: <6 months >6–12 months^{**}; <6 months >12–24 months[†]; 6–12 months >12–24 months^{*}.

[†]P<0,001, ^{*}P<0,05, ^{**}P<0,01.

Table 4. Severity Classification of SDB by Age Group Using AHI Criteria and Physician Classification

	<6 months		6–12 months		12–24 months	
	AHI Criteria* (%)	Physician (%)	AHI Criteria* (%)	Physician (%)	AHI Criteria* (%)	Physician (%)
Normal	0	28,2	0	34,3	0	19,4
Mild	1,5	35,9	16,7	45,7	32,7	41,8
Moderate	16,2	15,4	42,6	5,7	32,7	17,9
Severe	82,4	20,5	40,7	14,3	34,6	20,9

AHI Criteria, apnea-hypopnea index criteria. Normal, AHI <1 event/hr; Mild, AHI 1–5 events/hr; Moderate, AHI 5–10 events/hr; Severe, AHI >10 events/hr.

*Comparison of distribution of severity between age groups differed for AHI criteria ($\gamma=0,58\pm0,068$, $P<0,0001$) but not for physician classification ($\gamma=0,12\pm0,11$, $P=ns$).

Table 5. Physician Management Recommendations Across Age Groups*

Treatment recommended	<6 months (%)	6–12 months (%)	12–24 months (%)
No treatment	21	35	25
Repeat PSG	30	25	20
Medication	1,8	2,5	2
Surgery (including adenotonsillectomy)	1,8	2,5	30
Non-invasive ventilation (NIV)	41	18	16
Surgery and NIV	3,6	17	7

* $\chi^2=43,1$; $P<0,0001$.

Table 6. Result of Binary Logistic Regression With Physician Classification of SDB Results as the Outcome Variable and PSG Variables as Predictors. PSG Variables Were Log Transformed for the Analysis

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	B±SE	β	P	B±SE	β	P
Age (days)	0,02±0,026	1,02	ns	0,14±0,063	1,14	0,031
AHI	2,20±0,50	8,99	<0,001	-1,18±1,71	0,31	ns
OMAHI	2,51±0,61	12,32	<0,001	3,87±1,10	48,03	<0,001
Mean S _p O ₂	-70,77±31,45	0,000	0,024	-50,89±66,52	0,000	ns
ODI	1,80±0,51	6,04	<0,001	1,32±1,08	3,77	ns
Constant				98,85±133,30	8,53E+042	ns

categorization of SDB severity.

Physician management recommendations were documented for 192 PSG results (83%; Table 5). Treatment recommendations did differ by age group; for example, the most common recommended management was NIV in infants <6 months, no treatment for infants 6–12 months, and surgery for infants 12–24 months. Binary logistic regression with the physician SDB classification (absent/present) as the outcome variable showed that age and OMAHI were the strongest determinants of physician identification of SDB (Table 6).

Discussion

The results from this study highlight that children <6 months are a distinct sub-group with respect to the diagnosis and treatment of SDB. Applying the pediatric criteria for classification of SDB to children <2 years of age results in higher severity rating of SDB compared to physician classification, especially in children <6 months of age. SDB treatment choices made by physician differ with age for infants <2 years. Experienced sleep physicians used both age and OMAHI when determining SDB classification.

There is limited published information regarding the role of PSG for the diagnosis of SDB in infancy. Recent guidelines with respect to PSG in children from the American Academy of Pediatrics exclude infants under 1 year of age and include this group in those considered complex [2]. Clinical practice guidelines aimed at otolaryngologists exclude infants <2 years of age when considering the role of PSG prior to tonsillectomy for SDB [15]. A range of criteria have been used for defining SDB by PSG in infants [29–33], but none of these criteria have been investigated with respect to clinical decision making. The present study shows that physician assessment of SDB severity incorporates both age and respiratory events. In addition, for respiratory event parameters associated with physician classification of SDB, the discrepancy between AHI and physician severity classification was greatest for children <6 months of age.

Different methods used for determining SDB severity demonstrate different relationships with outcomes.

For example, OSA severity predicts post-operative adverse events following adenotonsillectomy in children >1 year of age [38, 39]. Physician assessment of severity may be a better predictor of post-operative outcomes than AHI based severity alone; one study using AHI-based severity criteria showed that even children with mild OSA were at risk of adverse events [39], while a similar study using physician assessment of severity (which included PSG results) showed no adverse events in children with mild or moderate OSA [38]. Factors outside respiratory events, such as insufficient sleep, sleep disruption, and social or genetic factors are likely to affect the relationship SDB severity and neurocognitive outcomes [13, 40]. Based on the present study, it appears that experienced sleep physicians take into account both age and the number of obstructive respiratory events when determining the severity of SDB in children under 2 years of age. However, the resulting model supports that these factors alone do not fully explain physician severity classification which means that physicians incorporate factors outside PSG results when determining SDB severity.

SDB appears to follow a different trajectory in infancy than other age groups, likely reflecting developmental changes in sleep and breathing. For example, there is a dramatic change in sleep architecture over the first 6 months of life with the appearance of sleep spindles [41–44], K-complexes [45, 46], and the emergence of an adult pattern of SWS [45, 47]. Breathing patterns show decreased variability and slowing of the respiratory rate over the same time period [48, 22, 49]. Studies of healthy infants show a decrease in both obstructive and central respiratory events in early life [17, 27]. A cluster analysis of over 10 000 children with seven repeated parent reported measures from 6–81 months defined five distinct symptom patterns relating to important clinical characteristics including growth parameters [50] as always normal (47%), always SDB (10%), early marked snoring with resolution (10%), early marked apnea with resolution (11%), and late snoring and mouth breathing (22%). Longitudinal studies of infants are needed to un-

derstand the combined impact of normal developmental changes and SDB through infancy. Studies to date suggest that at least a portion of infants with SDB are likely to have early resolution of disease.

In the present study, none of the standard measures of sleep fragmentation were predictive of physician assessment of SDB. Respiratory events are the primary PSG criteria used to define SDB despite the fact that sleep disruption is also analyzed as an important component of disease. Strong arousal response, leading to sleep fragmentation, is an important mechanism to protect against obstructive apnea during sleep in infants and potentially prevent catastrophic events such as sudden infant death syndrome (SIDS) [51–55]. SDB, including snoring, has been shown to disrupt sleep in infants including a reduction in REM sleep [56] and a higher number of respiratory related arousals [57]. Further work is needed to determine whether evidence of sleep disruption influences physician assessment and management of SDB in younger children.

Limitations of this study must be acknowledged. The data were collected retrospectively from sleep laboratory records and medical charts. This meant that physician classification of PSG results and treatment decisions were missing for 12% and 17% of PSGs, respectively. No attempt was made to fill in this information with post-hoc review by physicians to ensure that the data collected best represented prospective clinical practice decision making. The data collected are from a single tertiary care center where PSG was a first-line test and where results are reviewed and interpreted by pediatric sleep physicians. The results may not generalize to centers where screening measures are used prior to PSG or where PSG results are reviewed by non-sleep or adult sleep physicians. Finally, this study examined only PSG variables to determine factors that influence physician assessment of SDB severity. Clinical diagnosis of SDB in any age group will incorporate multiple clinical factors, one of which is PSG results. Additional clinical factors, such as comorbidities, current symptoms, and physical examination findings, are likely important determinants of physician de-

terminations of SDB and management decisions.

In summary, the results of the present study demonstrate differences in sleep and respiratory parameters by age group in a clinical cohort of infants <2 years of age. Infants <6 months of age appear to represent a distinct population with respect to the diagnosis and management of SDB. These results support

the need for separate criteria to define abnormal PSG results in young children. Further work is needed to determine the relationship between PSG results, outcomes, and the impact of SDB treatment in infants <2 years of age.

Acknowledgements

Funding support was received through the Women and Children's

Health Research Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.

Conflict of interest: None.

Preliminary results were presented at the International Pediatric Sleep Society (IPSA) conference, Manchester, UK, December 2012.

Published online 16 March 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). ■

References

1. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr, Friedman N., Malhotra A., Patil S.P., Ramar K., Rogers R., Schwab R.J., Weaver E.M., et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine 2009 Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 5: 263–276.
2. Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A., Gozal D., Halbower A.C., Jones J., Schechter M.S., Sheldon S.H., Spruyt K., Ward S.D., et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: 576–584.
3. Marcus C.L., Omlin K.J., Basinski D.J., Bailey S.L., Rachal A.B., Von Pechmann W.S., Keens T.G., Ward S.L. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1235–1239.
4. Montgomery-Downs H.E., O'Brien L.M., Gulliver T.E., Gozal D. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics* 2006; 117: 741–753.
5. Tapia I.E., Karamessinis L., Bandla P., Huang J., Kelly A., Pepe M., Schultz B., Gallagher P., Brooks L.J., Marcus C.L. Polysomnographic values in children undergoing puberty: pediatric vs. adult respiratory rules in adolescents. *Sleep* 2008; 31: 1737–1744.
6. Witmans M.B., Keens T.G., Davidson Ward S.L., Marcus C.L. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:1540.
7. Wise M.S., Nichols C.D., Grigg-Damberger M.M., Marcus C.L., Witmans M.B., Kirk V.G., D'Andrea L.A., Hoban T.F. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep* 2011; 34: 389–398.
8. Spicuzza L., Sciuto C., Leonardi S., La R.M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1165–1169.
9. Lee P.C., Hwang B., Soong W.J., Meng C.C. The specific characteristics in children with obstructive sleep apnea and cor pulmonale. *Scientific World Journal*. 2012; 2012:757283.
10. Cappabianca S., Iaselli F., Negro A., Basile A., Reginelli A., Grassi R., Rotondo A. Magnetic resonance imaging in the evaluation of anatomical risk factors for pediatric obstructive sleep apnoea–hypopnoea: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 69–75.
11. Jackman A.R., Biggs S.N., Walter L.M., Embuldeniya U.S., Davey M.J., Nixon G.M., Anderson V., Trinder J., Horne R.S. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments. *Sleep Med*. 2012; 13: 621–631.
12. Jain S.V., Horn P.S., Simakajornboon N., Glauser T.A. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 2013; 28: 77–82.
13. Marcus C.L., Moore R.H., Rosen C.L., Giordani B., Garetz S.L., Taylor H.G., Mitchell R.B., Amin R., Katz E.S., Arens R., et al. Childhood Adenotonsillectomy Trial C 2013 A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 368: 2366–2376.
14. Goldstein N.A., Stefanov D.G., Graw-Panzer K.D., Fahmy S.A., Fishkin S., Jackson A., Sarhis J.S., Weedon J. Validation of a clinical assessment score for pediatric sleep-disordered breathing. *Laryngoscope* 2012; 122: 2096–2104.
15. Roland P.S., Rosenfeld R.M., Brooks L.J., Friedman N.R., Jones J., Kim T.W., Kuhar S., Mitchell R.B., Seidman M.D., Sheldon S.H., et al. Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145.
16. Greer J.J., Funk G.D., Ballanyi K. Preparing for the first breath: prenatal maturation of respiratory neural control. *J Physiol (Lond)*. 2006; 570: 3–44.
17. Kato I., Franco P., Groswasser J., Kelmanson I., Togari H., Kahn A. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. *Sleep* 2000; 23: 487–492.
18. Barrington K.J., Finer N.N. Periodic breathing and apnea in preterm infants. *Pediatr Res*. 1990; 27: 118–121.
19. Fenner A., Schalk U., Hoenicke H., Wendenburg A., Roehling T. Periodic breathing in premature and neonatal babies: incidence, breathing pattern, respiratory gas tensions, response to changes in the composition of ambient air. *Pediatr Res* 1973; 7: 174–183.
20. Horemuzova E., Katz-Salamon M., Millerad J. Breathing patterns, oxygen and carbon dioxide levels in sleeping healthy infants during the first nine months after birth. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1284–1289.
21. Hunt C.E., Corwin M.J., Lister G., Weese-Mayer D.E., Neuman M.R., Tinsley L., Baird T.M., Keens T.G., Cabral H.J. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. *J Pediatr* 1999; 135: 580–586.
22. Poets C.F., Stebbens V.A., Lang J.A., O'Brien L.M., Boon A.W., Southall D.P. Arterial oxygen saturation in healthy term neonates. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 219–223.
23. Sanchez I., Vega-Briceno L., Munoz C., Mobarec S., Brockman P., Mesa T., Harris P. Polysomnographic findings in 320 infants evaluated for apneic events. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 215–221.
24. Gaultier C., Praud J.P., Canet E., Delaperche M.F., d'Allest A.M. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. *J Dev Physiol* 1987; 9: 391–397.

25. Heldt G.P. Development of stability of the respiratory system in preterm infants. *J Appl Physiol* 1988; 65: 441–444.
26. Papastamelos C., Panitch H.B., England S.E., Allen J.L. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. *J Appl Physiol* 1995; 78: 179–184.
27. Montemitro E., Franco P., Scaillet S., Kato I., Groswasser J., Villa M.P., Kahn A., Sastre J.P., Ecochard R., Thiriez G., et al. Maturation of spontaneous arousals in healthy infants. *Sleep* 2008; 31: 47–54.
28. Richardson H.L., Parslow P.M., Walker A.M., Harding R., Horne R.S. Variability of the initial phase of the ventilatory response to hypoxia in sleeping infants. *Pediatr Res*. 2006; 59: 700–704.
29. Ednick M., Tinkle B.T., Phromchairak J., Egelhoff J., Amin R., Simakajornboon N. Sleep-related respiratory abnormalities and arousal pattern in achondroplasia during early infancy. *J Pediatr* 2009; 155: 510–515.
30. McNamara F., Sullivan C.E. Sleep-disordered breathing and its effects on sleep in infants. *Sleep* 1996; 19: 4–12.
31. Kasow K.A., Stocks R.M., Kaste S.C., Donepudi S., Tottenham D., Schoumacher R.A., Horwitz E.M. Airway evaluation and management in 7 children with malignant infantile osteopetrosis before hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 225–229.
32. MacLean J.E., Fitzsimons D., Fitzgerald D.A., Waters K.A. The spectrum of sleep-disordered breathing symptoms and respiratory events in infants with cleft lip and/or palate. *Arch Dis Child* 2012; 97: 1058–1063.
33. Katz E.S., Mitchell R.B., D'Ambrosio C.M. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 805–816.
34. Iber C., Ancoli-Israel S., Cheeson A., Quan S.F. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
35. Anders T.R., Emde R., Parmelee A. A manual of standardized terminology: techniques and criteria for scoring states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1971.
36. Bhushan B., Maddalozzo J., Sheldon S.H., Haymond S., Rychlik K., Lales G.C., Billings K.R. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 854–859.
37. Weinstock T.G., Rosen C.L., Marcus C.L., Garetz S., Mitchell R.B., Amin R., Paruthi S., Katz E., Arens R., Weng J., et al. Predictors of obstructive sleep apnea severity in adenotonsillectomy candidates. *Sleep* 2014; 37: 261–269.
38. Baguley K.E., Cheng A.T., Castro C., Wainbergas N., Waters K.A. Is day stay adenotonsillectomy safe in children with mild to moderate obstructive sleep apnoea? A retrospective review of 100 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78: 71–74.
39. Theilhaber M., Arachchi S., Armstrong D.S., Davey M.J., Nixon G.M. Routine post-operative intensive care is not necessary for children with obstructive sleep apnea at high risk after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78: 744–747.
40. Smith C.B., Walker K., Badawi N., Waters K.A., MacLean J.E. Impact of sleep and breathing in infancy on outcomes at three years of age for children with cleft lip and/or palate. *Sleep* 2014; 37: 919–925.
41. Ellingson R.J. Development of sleep spindle bursts during the first year of life. *Sleep* 1982; 5: 39–46.
42. Louis J., Zhang J.X., Revol M., Debilly G., Challamel M.J. Ontogenesis of nocturnal organization of sleep spindles: a longitudinal study during the first 6 months of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992; 83: 289–296.
43. Scholle S., Zwacka G., Scholle H.C. Sleep spindle evolution from infancy to adolescence. *Clin Neurophysiol*. 2007; 118: 1525–1531.
44. Tanguay P.E., Ornitz E.M., Kaplan A., Bozzo E.S. Evolution of sleep spindles in childhood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975; 38: 175–181.
45. Grigg-Damberger M., Gozal D., Marcus C.L., Quan S.F., Rosen C.L., Chervin R.D., Wise M., Picchiotti D.L., Sheldon S.H., Iber C. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3: 201–240.
46. Rechtschaffen A., Kales A., Berger G., Dement W.C., Jacobson A., Johnson L.C., Jouvett M., Monroe L.J., Oswald I., Roffward H.P., et al. A manual of standardized terminology techniques and scoring systems for sleep stages on human subjects. Washington DC: Public Health Service, US Government Printing Office; 1968.
47. Schechtman V.L., Harper R.K., Harper R.M. Distribution of slow-wave EEG activity across the night in developing infants. *Sleep* 1994; 17: 316–322.
48. Al-Hathlol K., Idiong N., Hussain A., Kwiatkowski K., Alvaro R.E., Weintraub Z., Cates D.B., Rigatto H. A study of breathing pattern and ventilation in newborn infants and adult subjects. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1420–1425.
49. Poets C.F., Stebbens V.A., Samuels M.P., Southall D.P. Oxygen saturation and breathing patterns in children. *Pediatrics* 1993; 92: 686–690.
50. Freeman K., Bonuck K. Snoring, mouth-breathing, and apnea trajectories in a population-based cohort followed from infancy to 81 months: a cluster analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012; 76: 122–130.
51. Guilleminault C., Stoohs R., Skrobal A., Labanowski M., Simmons J. Upper airway resistance in infants at risk for sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 881–886.
52. Horne R.S., Osborne A., Vitkovic J., Lacey B., Andrew S., Chau B., Cranage S.M., Adamson T.M. Arousal from sleep in infants is impaired following an infection. *Early Hum Dev* 2002; 66: 89–100.
53. Horne R.S., Parslow P.M., Harding R. Postnatal development of ventilatory and arousal responses to hypoxia in human infants. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 257–271.
54. Kato I., Franco P., Groswasser J., Scaillet S., Kelmanson I., Togari H., Kahn A. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1298–1303.
55. Richardson H.L., Parslow P.M., Walker A.M., Harding R., Horne R.S. Maturation of the initial ventilatory response to hypoxia in sleeping infants. *J Sleep Res*. 2007; 16: 117–127.
56. McNamara F., Issa F.G., Sullivan C.E. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol*. 1996; 81: 2651–2657.
57. Montgomery-Downs H.E., Gozal D. Snore-associated sleep fragmentation in infancy: mental development effects and contribution of secondhand cigarette smoke exposure. *Pediatrics* 2006; 117: e496–e502.

Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей



С.А. Царькова – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель работы – актуализация вопросов диагностики и лечения острого стенозирующего ларинготрахеита (крупа) у детей. Представлены данные по сравнительной терапевтической эффективности и безопасности препаратов небулизированного будесонида для купирования симптомов крупа у детей.

Для сравнения динамики клинических симптомов острого стенозирующего ларинготрахеита при использовании оригинального и дженерикового небулизированного будесонида, пульмикорта суспензии и буденита стеринеб при лечении крупа у детей, показано отсутствие нежелательных реакций при использовании будесонида в первые сутки терапии.

Ключевые слова: дети, крупа, будесонид, небулайзеры

Objective: to update the diagnosis and treatment of acute stenosing laryngotracheitis (croup) in children. The paper presents data on the comparative therapeutic efficiency and safety of nebulized budesonide for the relief of croup symptoms in children. To compare trends in the clinical symptoms of acute stenosing laryngotracheitis in the use of original and generic nebulized budesonide, the investigation enrolled 109 children (mean age 3.1 ± 0.1 years) with grades I and II laryngeal stenosis who had sought emergency medical advice on day 1.7 ± 0.3 of disease onset. The manifestations of adverse reactions to inhaled therapy were evaluated in the comparison groups.

Pulmicort suspension and budenite Steri-Neb were ascertained to have therapeutic equivalence in treating croup in children. There were no adverse reactions caused by budesonide within the first 24 hours of therapy.

Key words: children, croup, budesonide, nebulizers

Острый стенозирующий ларинготрахеит (крупа) у детей в возрасте от 1 года до 3 лет в большинстве случаев является самоограничивающимся заболеванием. Однако у 20–40% детей он может сопровождаться тяжелой обструкцией верхних дыхательных путей [1]. В таких случаях тяжесть состояния ребенка в первые часы заболевания заставляет родителей обращаться к врачам «первичного контакта»: участковому педиатру, врачу неотложного отделения поликлиники, врачу скорой медицинской помощи. Задачей врача «первичного контакта» является оказание неотложной помощи, решение вопроса о показаниях к госпитализации детей с крупом, обучение родителей технике использования небулайзера и тактике поведения до прихода врача. По данным литературы, только 1–8% пациентов с данным заболеванием нуждаются в госпитализации [1]. В реальной клинической практике около 80% больных с острым стенозирующим ларинготрахеитом госпитализируются, что не исключает возможности дополнительного инфицирования, назначения антибактериальных препаратов и удорожания лечения.

Несмотря на то что в настоящее время технология диагностики острого стенозирующего ларинготрахеита у детей и алгоритм оказания неотложной помощи хорошо отработаны [2] и многим семьям доступны небулайзеры и препараты для небулайзерной терапии, врачи нуждаются в разъяснении некоторых ключевых вопросов, касающихся ведения детей с этим заболеванием. Наиболее актуальные из них рассматриваются в настоящей статье.

Вопрос 1. Что понимают под термином «острый стенозирующий ларинготрахеит»? Острый стенозирующий ларинготрахеит – заболевание верхних дыхательных путей, при котором ведущая роль принадлежит вирусам (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирус, респираторный-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации) с локализацией воспалительного процесса преимущественно в подскладочном отделе гортани и клинически проявляющийся «триадой» симптомов: осиплостью голоса, грубым «лающим» кашлем и шумным (стенотическим) дыханием [2–4].



Нередко используемый в современной литературе термин «круп» не является клиническим термином. В патологоанатомическом понимании – это фибринозное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей. Учитывая условность понятий «истинный» и «ложный», в настоящее время рекомендуется опустить эти термины для обозначения крупа. В современной литературе чаще используются термины «стенозирующий ларинготрахеит», «стенозирующий ларинготрахеобронхит», «обструктивный ларингит», в большей степени отражающие топический диагноз. В статистической отчетности, согласно МКБ-10, уточненный уровень поражения может обозначаться как J04.0 – «острый ларингит»; J04.2 – «острый ларинготрахеит»; J05.0 – «острый обструктивный ларингит» [3].

Вопрос 2. Почему острым стенозирующим ларинготрахеитом болеют преимуще-

ственно дети раннего возраста?

В первую очередь, это связано с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у таких детей: малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета, короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани, высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки, гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель, функциональная незрелость рефлексогенных зон и гиперпарасимпатикотония. Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе быстро приводят к отеку подвязочного пространства и способствуют развитию сужения (стеноза) гортани. Неблагоприятными фоновыми факторами являются аномалии конституции (экссудативно-катаральный и лимфатико-гипопластический

диатезы), лекарственная аллергия, врожденный стридор, паратрофия, родовая травма, роды путем кесарева сечения, поствакцинальный период, сенсбилизация предшествующими частыми ОРВИ, искусственная вентиляция легких в период новорожденности.

В первые месяцы жизни круп встречается исключительно редко из-за плацентарной пассивной передачи ребенку материнских вирус-специфических иммуноглобулинов. Возможно развитие заболевания у детей школьного возраста, крайне редко – у подростков и взрослых [2, 3].

Вопрос 3. На чем базируется диагностика острого стенозирующего ларинготрахеита? Как правильно формулировать диагноз?

Острый стенозирующий ларинготрахеит – клинический диагноз, который ставится на основании острого начала болезни с появлением характерных жалоб больного (осиплость голоса,

Таблица 1. Модифицированная шкала (Westly) оценки степени стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеите

Клинический симптом	Баллы
Затруднение вдоха (стридор):	
• отсутствует	0
• при беспокойстве	1
• в покое	2
Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры:	
отсутствует	0
• втяжение яремной ямки и (или) надключичных ямок, и (или) эпигастрия	1
• то же + межреберий и (или) нижней трети грудины	2
Окраска кожного покрова:*	
• физиологическая,	0
• бледный носогубный треугольник и (или) ушные раковины, и (или) кончик носа	2
• цианоз и «мраморность» кожного покрова	1
Кашель:	
• влажный, продуктивный	0
• малопродуктивный, дренаж мокроты недостаточный	1
• сухой, грубый, непродуктивный или нет	2
Соотношение пульса к частоте дыхания:	
• 4/1	0
• 2/1	1
• 1,5/1	2
Поведение:*	
• не изменено	0
• беспокойство	1
• вялость, адинамия	2

Примечание. * – Оцениваются симптомы, связанные с гипоксией вследствие выраженности стеноза гортани, а не вследствие причин преморбидного характера.



грубый «лающий» кашель, шумное стенотическое дыхание) и данных объективного обследования. Температура тела в первые часы болезни может оставаться в пределах нормы.

Косвенным критерием выраженности сужения (стеноза) подскладочного пространства служит балльная оценка клинических симптомов острого стенозирующего ларинготрахеита, принятая во всем мире [2, 5], которая позволяет объективизировать степень тяжести заболевания и назначить адекватную терапию. В Свердловской области и Екатеринбурге для оценки степени стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеите используется модифицированная балльная шкала Westley [6] (табл. 1), в соответствии с которой стеноз гортани I степени регистрируется при сумме баллов от 3 до 5 (легкая форма), стеноз гортани II степени – при сумме баллов от 5 до 8 (среднетяжелая форма), стеноз гортани III степени – при сумме баллов более 8 (тяжелая форма). При асфиксии, что наблюдается при остром стенозирующем ларинготрахеите в настоящее время

крайне редко, фиксируется стеноз гортани IV степени (жизнеугрожающая форма).

Пример формулировки диагноза (по МКБ-10): острая респираторная вирусная инфекция, острый обструктивный ларинготрахеит, стеноз гортани II степени, среднетяжелая форма.

Вопрос 4. Все ли дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом подлежат госпитализации? Госпитализации подлежат все дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом при II и выше степени стеноза гортани. При I степени стеноза гортани госпитализация показана детям:

- ❖ первого года жизни;
 - ❖ без эффекта от проводимой терапии;
 - ❖ при предшествующем приеме кортикостероидов;
 - ❖ недоношенным;
 - ❖ с сопутствующей патологией;
 - ❖ с врожденными аномалиями развития гортани;
 - ❖ по эпидемическим показаниям;
 - ❖ по социальным показаниям.
- Экстренной госпитализации

подлежат все дети с острым стенозирующим ларинготрахеитом при наличии следующих признаков:

- ❖ среднетяжелый и тяжелый круп;
- ❖ подозрение на эпиглоттит, паратонзиллярный или заглоточный абсцесс, дифтерию гортани, аспирацию инородного тела, отек Квинке, химический ожог дыхательных путей или неопределенный диагноз;
- ❖ наличие в анамнезе тяжелой обструкции дыхательных путей, в том числе крупа;
- ❖ наличие структурных аномалий верхних дыхательных путей (laryngomalacia, tracheomalacia и т.д.);
- ❖ все больные до 6 мес. жизни;
- ❖ больные с иммунодефицитом;
- ❖ отсутствие или недостаточный эффект от проводимого лечения на догоспитальном этапе;
- ❖ выраженное беспокойство родителей, удаленное расположение местонахождения ребенка от клиники, отсутствие транспорта.

Таблица 2. Алгоритм оказания неотложной помощи детям с острым стенозирующим ларинготрахеитом

Формы тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита и выбор терапии			
Легкая форма, стеноз гортани I степени, (3–5 баллов)	Среднетяжелая форма, стеноз гортани II степени, (6–7 баллов)	Тяжелая форма, стеноз гортани II степени, (8–9 баллов)	Жизнеугрожающая форма, стеноз гортани III степени, (более 9 баллов)
Терапия			
Амбулаторное ведение (на дому или в отделении неотложной терапии поликлиники)	Госпитализация обязательна		
Госпитализация по показаниям			
		Кислород	
Будесонид через небулайзер 0,5 мг/доза, в отсутствие небулайзера – дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2–4 мг/кг внутрь	Будесонид через небулайзер от 1 до 2 мг одномоментно или в течение суток, или дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно	Адреналин через небулайзер 0,1% 4 мл (не разводить!). При возможности в качестве газа-носителя использовать кислород. Будесонид через небулайзер 2 мг и дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно – сочетанно.	
Повторная оценка состояния каждые 1–2 ч., при наличии стеноза гортани дозу будесонида повторить, но не более 2 мг/сут.			
Выписка при отсутствии признаков стеноза гортани через 4 ч.		Ведение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии	



Вопрос 5. Какие препараты в настоящее время являются первой линией терапии острого стенозирующего ларинготрахеита у детей?

В настоящее время препаратами первой линии выбора при лечении крупа являются глюкокортикостероиды, среди которых преимущество имеет небулизированный будесонид [2–5]. Наибольший опыт накоплен по применению оригинального будесонида – Пульмикорта суспензии. Для небулайзерной терапии, согласно инструкции, он используется в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды через 30 мин. Эффект Пульмикорта в форме суспензии для ингаляций обусловлен быстрым поступлением глюкокортикостероидов в дыхательные пути, его высокой местной противовоспалительной активностью, в том числе выраженным сосудосуживающим эффектом. В настоящее время разработан алгоритм оказания неотложной помощи детям с острым стенозирующим ларинготрахеитом, основанный на доказательных данных (табл. 2) [2, 6].

Улучшение наступает уже в течение 15–30 мин. после ингаляции с максимальным эффектом через 3–6 часов. В случае сохранения стеноза гортани II степени и выше используют системные глюкокортикостероиды из расчета 0,6 мг на 1 кг массы тела – дексаметазон парентерально однократно. Лечебный эффект системных глюкокортикостероидов наступает спустя 15–45 мин. с сохранением эффекта от 4 до 8 часов. При возобновлении симптомов стеноза гортани введение глюкокортикостероидов следует повторить в той же дозе. Стероидная терапия может быть продолжена, при необходимости, в течение нескольких дней, но со 2-го дня дозу снижают.

Вопрос 6. Есть ли необходимость применения других, кроме глюкокортикостероидов, препаратов при лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей? Показано ли назначение анти-

биотиков? После ликвидации стеноза гортани с целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей при сохраняющемся кашле, обструкции нижних дыхательных путей назначают бронхо- и муколитические препараты внутрь или в ингаляциях (беродуал, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) или комбинированные препараты (сальбутамол + бромгексин + гвайфенезин). Детям старше 2 лет возможно назначение фенспирида гидрохлорида в сиропе. Для профилактики присоединения бактериальной инфекции после купирования стеноза гортани эффективно назначение фузафунгина [7]. Седативная терапия нежелательна, так как она нивелирует возможность объективной оценки тяжести состояния больного. *Доказательных исследований в пользу эффективности амброксола (лазолвана) и беродуала при наличии стеноза гортани не получено.*

При нетяжелом остром стенозирующем ларинготрахеите в качестве муколитической терапии достаточно ингаляций 0,9% раствора NaCl через небулайзер 3–4 раза в сутки. Использование современных муколитиков (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол) оправдано лишь в терапии тяжелых форм заболевания, при развитии гнойного ларинготрахеита и ларинготрахеобронхита, пневмонии [3].

Антибактериальные препараты не показаны для лечения острого стенозирующего ларинготрахеита у детей, так как природа заболевания, как правило, вирусная.

Бактериальный ларингит с развитием крупа встречается крайне редко. Однако бактериальная флора, активизирующаяся при ОРВИ или присоединяющаяся в результате внутрибольничного инфицирования, может иметь большое значение в развитии осложненного течения заболевания у детей. Вопрос о необходимости назначения антибактериального препарата при остром стенозирующем ларинготрахеите, так же, как и при

другой ОРВИ, рассматривается при наличии:

- ❖ фебрильной лихорадки (выше 38°C) более 3 дней;
- ❖ клинических признаков пневмонии (фебрильная лихорадка более 3 дней, вялость, бледность, снижение аппетита, асимметрия физических данных, одышка без признаков острой бронхиальной обструкции);
- ❖ бактериальных осложнений со стороны ЛОР-органов, подтвержденных при осмотре оториноларинголога и данными анализа периферической крови;
- ❖ микоплазменной этиологии заболевания или подозрении на нее (применяются антибиотики из группы макролидов, длительность курса 7–14 дней, для азитромицина 3–5 дней);
- ❖ косвенным критерием бактериальной инфекции является количество лейкоцитов в общем анализе периферической крови более $15 \times 10^9/\text{л}$.

Вопрос 7. Существуют ли особенности терапии повторного или рецидивирующего острого стенозирующего ларинготрахеита у детей?

В большинстве случаев возникновение повторных, а особенно рецидивирующих эпизодов заболевания характерно для детей с атопическим ген- и фенотипом. В комплексную терапию у этих пациентов, наряду с глюкокортикостероидами, включают H_1 -гистаминолитик 2-го поколения. После выздоровления им рекомендуется диспансерное наблюдение пульмонолога для профилактики развития бронхиальной астмы.

Вопрос 8. Имеются ли данные о сравнительной клинической эффективности и безопасности оригинального будесонида (Пульмикорт суспензия) и дженерикового (Буденит Стери-неб)? В 2014 г. в Екатеринбурге проведено срав-



нительное исследование терапевтической эквивалентности и безопасности двух препаратов небулизированного будесонида при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей [8]. Для сравнения динамики клинических симптомов заболевания при использовании оригинального и дженерикового препарата в исследовании были включены 109 детей со стенозом гортани I и II степени (средний возраст $3,1 \pm 0,1$ года), обратившихся за скорой медицинской помощью на $1,7 \pm 0,3$ день от начала болезни (табл. 3).

Небулизированный будесонид доставлялся через мембранный небулайзер (OMRON Micro AIR U22) в разовой дозе 0,5 мг с объемом наполнения 1,0 мл без разведения, длительность ингаляции составляла 2,5 мин. В группах сравнения с препаратом будесонид оценивались проявления нежелательных реакций на ингаляционную терапию.

Динамика общей суммы баллов, характеризующих выраженность клинических симптомов стеноза гортани I и II степени при различной стартовой терапии и в контрольной группе, отражена на рисунке. Данные, представленные на рисунке (а), свидетельствуют о том, что на этапе оказания скорой медицинской помощи назначение небулизированного будесонида при стенозе гортани I степени существенно влияло на динамику общей суммы баллов, характеризующих клиническую картину заболевания. В отличие от детей, не получавших стероиды,

стеноз гортани купировался уже через 3 ч. пребывания ребенка в стационаре. В этот период достоверной разницы по сумме баллов в группах детей, получивших оригинальный и дженериковый небулизированный будесонид, не получено ($p=0,46$). Однако в последующие часы наблюдения в стационаре у больных сохранялись респираторные симптомы, выраженность которых была выше у пациентов, получавших дженериковый препарат. При использовании оригинального небулизированного будесонида через 6 ч. после проведения ингаляции средняя балльная характеристика выраженности инспираторной одышки, участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и характера кашля была достоверно ниже, чем в группе пациентов, получавших ингаляцию дженериковым препаратом ($p<0,009$; $p<0,001$; $p<0,00001$ соответственно). У детей, не получавших стероиды при оказании скорой медицинской помощи, стеноз гортани I степени купировался только через 12 ч. от начала лечения.

Аналогичные результаты были получены при анализе клинических симптомов у детей со стенозом гортани II степени (см. рисунок, б). Так, уже на этапе приемного отделения стационара общая сумма баллов, характеризующих тяжесть заболевания, снизилась в 1,5 раза, а через 6 ч. от начала лечения стеноз был купирован в обеих группах. Вместе с тем в группе детей, получавших

оригинальный небулизированный будесонид, на этапе приемного отделения среднее количество баллов, характеризующих нарушение поведения ребенка (беспокойство или вялость), было достоверно ниже, чем в группе сравнения, а выраженность синдрома втяжения в баллах уменьшилась значительно быстрее – уже через 3 ч. после ингаляции. В группе детей, не получавших стероиды на этапе оказания скорой медицинской помощи, стеноз гортани II степени сохранялся к 24-му часу от начала госпитализации.

Результаты проведенного исследования еще раз доказали, что для купирования стеноза гортани при остром стенозирующем ларинготрахеите у детей преимущество имеют небулизированные стероидные препараты. Оригинальный будесонид в сравнении с дженерическим показал более значительное уменьшение респираторных симптомов (выраженность одышки, кашля, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) в первые сутки наблюдения. Сравнение клинической эффективности и безопасности дженерического будесонида с оригинальным требует дальнейшего исследования и изучения на большем числе пациентов с более длительным периодом наблюдения.

Вопрос 9. Какие небулайзеры можно использовать для доставки лекарственных препаратов при лечении острого

Таблица 3. Группы исследования в зависимости от стартовой терапии острого стенозирующего ларинготрахеита на этапе оказания скорой медицинской помощи (n=109)

Стартовая терапия крупы	Стеноз гортани	
	I степени	II степени
Оригинальный небулизированный будесонид (Пульмикорт суспензия)	19	16
Дженериковый небулизированный будесонид (Буденит Стери-Неб)	15	13
Стероиды не использовались, дети получали паровоздушные ингаляции (контрольная группа)	20	26
Всего	54	55



стенозирующего ларинготрахеита у детей? Эффективны ли паровоздушные и парокислородные ингаляции?

До недавнего времени аэрозольная медикаментозная терапия острого стенозирующего ларинготрахеита ограничивалась ингаляциями увлажненного воздуха или парокислородной смеси. По мнению многих специалистов, паровоздушные и парокислородные ингаляции не могут считаться основой терапии этого заболевания ввиду очевидной эффективности и безопасности введения лекарственных препаратов с помощью небулайзера [2, 3, 9].

К преимуществам ингаляционной небулайзерной терапии относятся легкость выполнения ингаляции (в том числе у детей первых месяцев жизни), возможность доставки более высокой дозы препарата и обеспечение его проникновения даже в плохо вентилируемые участки дыхательных путей. У детей раннего возраста при этом необходимо использовать маску соответствующего размера.

Для доставки основного лекарственного препарата будесонида через небулайзер при лечении острого стенозирующего ларинготрахеита у детей должны использоваться только струйные (компрессорные) небулайзеры. Ультразвуковые небулайзеры разрушают будесонид, способствуя выраженному снижению эффективности терапии.

В последние годы в арсенале врача появились небулайзеры нового поколения, производящие аэрозоль по mesh технологии (например, небулайзер OMRON U22, OMRON Healthcare, Япония), использующие мембрану для генерации аэрозоля [10]. Мембранные небулайзеры позволяют преодолеть недостатки традиционных струйных небулайзеров. Они используют меньший объем наполнения [10], что снижает время небулизации в 5 раз. Низкоскоростной аэрозоль (0,25 мл/мин.) дает возможность при использовании мембранного небулайзера

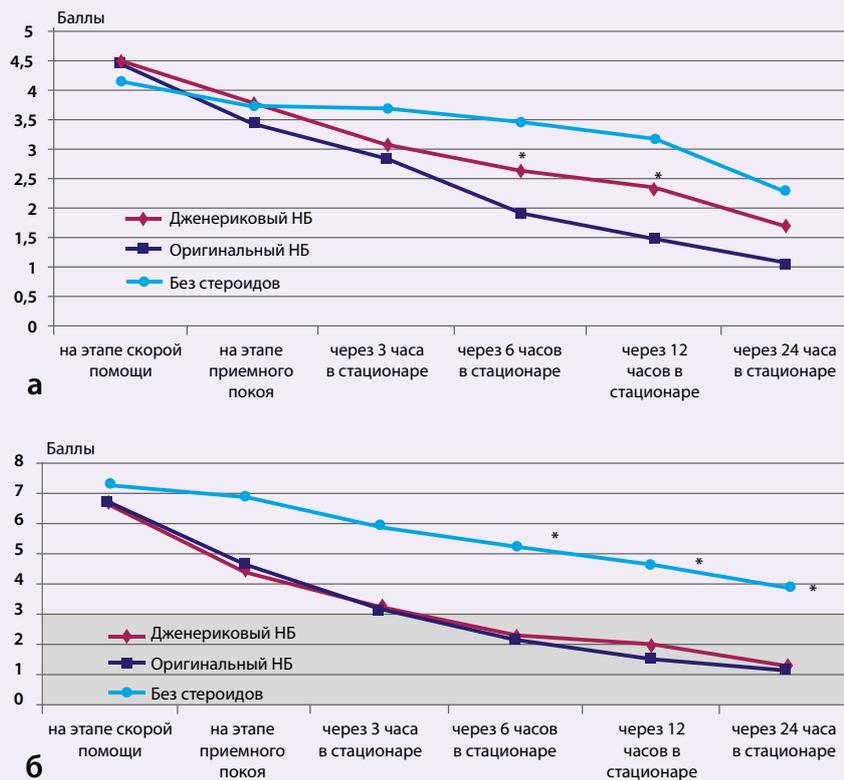


Рисунок. Динамика клинических симптомов стеноза гортани I (а) и II (б) степени, в баллах в трех группах пациентов. * $p < 0,05$, достоверность различий показателей у пациентов, получивший оригинальный дженериковый небулизированный будесонид (НБ)

увеличить депозицию препарата в верхних дыхательных путях, что наиболее важно для детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом, и в 3 раза уменьшить длительность стеноза гортани [8].

Мембранный небулайзер OMRON Micro AIR U22 использует меш-технология. В основе данной технологии лежит инновационный принцип формирования аэрозоля, при котором жидкое лекарственное вещество просеивается через металлическую сетку-мембрану (содержит около 6000 круглых отверстий), образуя мелкодисперсный аэрозоль высокого качества [11]. В отличие от традиционных ультразвуковых небулайзеров осевые вибрации встроенного рожка очень малы (117–180 кГц) и не разрушают структуру высокомолекулярных медикаментов [13]. Сам небулайзер очень компактный (масса – 97 г), бесшумный, удобный в использовании, так как работает под любым углом наклона от батареек (4 ч. ингаляций) или сете-

вого адаптера. Данный небулайзер эффективен и при малом объеме лекарства (от 0,5 мл). Несмотря на компактные размеры, респираторная фракция составляет 60%, что обеспечивает хорошую эффективность ингаляционной терапии при назначении небольших доз лекарственных препаратов [12]. Клинические исследования продемонстрировали возможность его эффективного использования с различными лекарственными препаратами, в том числе и с ингаляционными глюкокортикостероидами [13, 14]. Перечисленные характеристики делают актуальным использование данного типа небулайзера у детей раннего возраста у пациентов как находящихся на постельном режиме, так и ведущих активный образ жизни.

Вопрос 10. Что должны сделать родители при появлении у ребенка «лающего» кашля, осиплости голоса и затрудненного дыхания? Родители должны обязательно

обратиться к врачу. До прихода врача можно использовать нестероидные методы лечения, к которым относятся «отвлекающие» процедуры (горячие ножные ванны), увлажнение воздуха в помещении, где находится ребенок. При наличии небулайзера, будесонида (Пульмикорт суспензия) и физиологического раствора можно провести ингаляцию будесонида в дозе 0,5 мг/доза в 2 мл физио-

логического раствора или только физиологического раствора в объеме 2–3 мл. Для небулайзерной терапии можно применять препараты, предназначенные для доставки только этим методом. Нельзя ингалировать через небулайзер масляные растворы (может развиваться тяжелая «масляная» пневмония), минеральную и дистиллированную воду, раствор эуфиллина, настои трав.

Следует отметить, что своевременное оказание квалифицированной догоспитальной помощи – важное условие оптимизации терапии острого стенозирующего ларинготрахеита, позволяющее предотвратить ухудшение состояния, снизить частоту развития осложнений, сократить длительность стационарного лечения, а в ряде случаев избежать госпитализации. ■

Список литературы

1. Fitzgerald D.A., Kilham H.A. Croup: assessment and evidence-based management. *MJA* 2003; 179: 7: 372–377.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. *Фарматека* 2013; 15: 268: 40–43. (Geppe N.A., Kolosov N.G. Acute constrictive laryngotracheitis in children. *Farmateka* 2013; 15: 268: 40–43.)
3. Когут Т.А., Емеличева Л.Г., Ратынская Н.В. Стенозирующий ларингит у детей. Учебное пособие. Ярославль 2013; 39. (Kogut T.A., Emelicheva L.G., Ratynskaya N.V. Constrictive laryngotracheitis in children. Tutorial. Yaroslavl 2013; 39.)
4. Царькова С.А. Метапневмовирус и бокавирус – «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей. *Уральский медицинский журнал* 2013; 6: 111: 20–25. (Tsarkova S.A. Metapneumovirus and bokavirus – the «new» viruses in the etiological structure of respiratory tract infections in children. *Ural'skij meditsinskij zhurnal* 2013; 6: 111: 20–25.)
5. Russell K.F., Liang Y., O'Gorman K. et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: doi:10.1002/14651858.CD001955.
6. Царькова С.А. Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей (территориальный стандарт). Екатеринбург, 2003; 13–20. (Tsarkova S.A. Clinical and organizational guidelines for emergency assistance to children with acute airway obstruction (regional standard). Ekaterinburg, 2003; 13–20.)
7. Царькова С.А., Фирстова О.В., Каспирова Н.Ю. Возможности профилактики и оптимизации лечения риносинусита при стенозирующем ларинготрахеите у детей. *Вестн. оториноларингол.* 2013; 6: 62–66. (Tsarkova S.A., Fristova O.V., Kaspirova N.Y. Possibilities of prevention and treatment optimization for rhinosinusitis in stenosing laryngotracheitis in children. *Vestn. otorinolaringol.* 2013; 6: 62–66.)
8. Царькова С.А. Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерикового небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом. *Лечащий врач* 2014; 9: 85–88. (Tsarkova S.A. Evaluation of therapeutic equivalence and safety of original and generic drugs of nebulized budesonide in children with acute obstructive laryngitis. *Lechachiy vrach* 2014; 9: 85–88.)
9. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом. *Педиатрия* 2008; 87: 1: 133–138. (Savenkova M.S. Current issues of pathogenesis and tactics of treatment of children with acute stenosing laryngitis. *Pediatriya* 2008; 87: 1: 133–138.)
10. Осипов Л.В., Жилин Ю.Н., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. Применение ультразвуковых и компрессорных ингаляторов (небулайзеров) для лечения заболеваний дыхательных путей и легких. М.: Изомед, 2014; 132. (Osipov L.V., Zhilin U.N., Mizernitski U.L. Application of ultrasonic and compressor inhalers (nebulizers) for the treatment of airway and lung diseases. Moscow: Izomed, 2014; 132.)
11. Hess D.R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53: 6: 699–723.
12. Newman S.P., Pitcairn G.R., Pickford et al. The Micro Air electronic-mesh nebulizer deposits aerosol in the lungs more efficiently than a conventional jet nebulizer. *Drug Delivery to the Lungs XV, The Aerosol Society, London, 2004; 228–231.*
13. Waldrep J.C., Berlinski A., Dhand R. Comparative analysis of methods to measure aerosols generated by a vibrating mesh nebulizer. *J Aerosol Med* 2007; 20: 310–319.
14. Yoshiyama Y., Yazaki T., Arai M. et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: R.N. Dalby, P.R. Byron, J. Peart, S.F. Farr (eds). *Respiratory drug delivery VIII*. Raleigh: Davis Horwood, 2002; 487–489.
15. Поступила 02.12.15

Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии», №1, 2016 г., стр. 96–103.

Изолированный врожденный лангергансоклеточный гистиоцитоз кожи у детей: клинический случай



Л.Р. Карасева, Е.Г. Новопольцева, Е.Б. Савельева, Л.П. Привалова, Н.Б. Тумакова,
В.В. Радовский, Л.В. Шкалова
Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ; гистиоцитоз X) – это группа редких заболеваний, характеризующаяся клональной пролиферацией и аккумуляцией клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров (к которым относятся все клетки моноцитарного ряда, начиная с монобластов и заканчивая гистиоцитами и макрофагами разных субпопуляций) в пораженных органах и тканях, а также разнообразными клиническими проявлениями. Этиология и патогенез остаются малоизученными. Известно, что в патогенезе ГКЛ задействованы механизмы, характерные как для опухолевых, так и для реактивных процессов [1]. Заболевание может встречаться в разных возрастных группах, но чаще всего диагностируется в детском возрасте. Частота встречаемости у детей в возрасте от 0 до 15 лет составляет 3–5 случаев на 1 млн., у новорожденных – 1 случай на 1 млн. [1–6], пик заболеваемости приходится на первые 4 года жизни. Мальчики болеют в 2 раза чаще девочек.

Согласно современной классификации гистиоцитозов, принятой в 1997 г. Международным обществом по изучению гистиоцитарных болезней, гистиоцитозы делят на 3 большие группы:

- ❖ Гистиоцитозы из дендритических клеток.
- ❖ Гистиоцитозы из макрофагальных клеток.
- ❖ Злокачественные гистиоцитозы [1, 11].

ГКЛ относится к I группе. Выделяют следующие основные клинические варианты ГКЛ [3, 9, 10]:

- ❖ моносистемный вариант (включающий моно- или полифокальное поражение костной системы, изолированные поражения: костной системы, кожи, одной или более групп лимфатических узлов);
- ❖ полисистемный вариант (поражение 2-х или более органов и систем с дисфункцией жизненно важных органов; поражение 2-х или более органов и систем без дисфункции

жизненно важных органов).

Кожа вовлекается в патологический процесс в 30–50% случаев, иногда кожные проявления становятся основным клиническим симптомом заболевания. Для ГКЛ характерен полиморфизм кожных высыпаний. Чаще поражение кожи носит симметричный, распространенный характер. Элементы экзантемы располагаются на коже туловища, верхних и нижних конечностей, включая ладони и подошвы, волосистой части головы, лица, в области крупных кожных складок, промежности. Представлены у детей раннего возраста поражениями, напоминающими атопический, себорейный дерматиты, в виде эритемы, на фоне которой отмечаются множественные папулы розового цвета, иногда с геморрагическим компонентом, покрытые желтыми чешуйчатými корочками с участками мокнутия и поверхностных эрозий, с последующим образованием плотных геморрагических корочек, а также папуловезикулами [1, 2, 4, 5].

У новорожденных детей при ГКЛ преобладают везикулезно-буллезные высыпания, которые могут быть расценены как герпетическая инфекция или врожденная ветряная оспа [1, 2]. Реже высыпания представлены узловатыми, гранулематозными и язвенными образованиями с характерной локализацией в области промежности. При диссеминированной форме ГКЛ в патологический процесс могут вовлекаться слизистые оболочки, на деснах возникают эритема, геморрагии, эрозии. Иногда у детей ГКЛ манифестирует с эрозивного процесса на деснах. В результате может развиваться тяжелый гингивит с последующей деструкцией костей альвеолярных отростков и челюстей и выпадением зубов. Возможно поражение кожи наружного слухового прохода, приводящее к развитию хронического наружного отита [2, 4–8].

Морфология. Патологические клетки Лангерганса, являющиеся основным морфологическим субстратом, фенотипически отличаются от

нормальных клеток Лангерганса. При проведении электронной микроскопии определяются зазубренный контур цитоплазмы с псевдоподиями, обилие органелл, наличие гранул Бирбека.

Диагностика. В биоптатах кожи, полученных из очагов поражения, обнаруживают инфильтрацию тканей патологическими клетками Лангерганса, гигантскими многоядерными клетками. При иммуногистохимическом исследовании выявляются положительная реакция на антиген CD1a, экспрессия S-100 белка. Диагноз ГКЛ ставится на основании клинических данных, гистологического исследования, при котором выявляются атипичные клетки Лангерганса, которые имеют положительные маркеры S-100 и CD1a. При электронной микроскопии выявляются гранулы Бирбека в цитоплазме клеток.

Клинический случай

Ребенок С., девочка, дата рождения: 12.05.2011 г., находилась в отделении новорожденных и недоношенных детей «Мать и дитя» ГБУЗ, НО ОДКБ (г. Нижний Новгород) с 27.05 по 20.06.2011 г. с диагнозом: изолированный лангергансоцитоз кожи; перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, синдром вегето-висцеральных нарушений средней степени тяжести; малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно с гемодинамически незначимым шунтированием.

Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне многоводия, обострения генитальной герпетической инфекции, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении – 3700 г. Состояние в роддоме расценено как средней степени тяжести. С рождения у ребенка на коже волосистой части головы, верхних и нижних конечностей, груди, живота отмечались полиморфные высыпания в виде пузырей диаметром от 0,5 до 1,0 см с желтым прозрачным содержимым, на неизменной коже элементы розовой папулезной сыпи диаметром до 0,5 см, плотной консистенции, возвышающиеся над поверхностью кожи. Гипертермии не отмечалось. Самочувствие ребенка нарушено не было. На 6-е сут. жизни ребенок выписан домой. Дома было отмечено появление новых элементов. Ребенок был проконсультирован врачом-дерматологом, выставлен диагноз: герпетиформный дерматит Дюринга. На 15-е сут. жизни поступил в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей для обследования и лечения. Состояние на момент поступления в отделение средней степени тяжести. Самочувствие ребенка удовлетворительное. Вес при поступлении – 4070 г. При первичном осмотре: телосложение правильное, тургор тканей удовлетворительный, реакция на осмотр адекватная, крик громкий, границы сердца – в пределах возрастной нормы,



Рисунок 1. Множественные везикулярные элементы с серозным содержимым на коже лица, ушных раковинах, волосистой части головы



Рисунок 2. Множественные высыпания на коже туловища, конечностей, головы



Рисунок 3. Пузырь с серозным содержимым на коже живота



Рисунок 4. Участки инфильтрации на месте вскрывшихся пузырей на неизменной коже

тоны ритмичные, чистые, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 134/мин. Дыхание проводится по всем легочным полям, пуэрильное, дополнительных дыхатель-

ных шумов нет, частота дыхания – 38/мин., перкуторно: ясный легочный звук. Живот мягкий, доступен пальпации, печень +1,5 см из-под края реберной дуги, селезен-

ка не увеличена. На коже лица, волосистой части головы (рис. 1), верхних и нижних конечностей, туловища отмечено большое количество полиморфной сыпи – пузыри с тонкой крышечкой на неизменной поверхности кожи (рис. 2, 3) диаметром до 0,8 см, участки округлой и неправильной формы диаметром до 0,5–1,0 см плотной инфильтрации, цианотичного цвета (рис. 4), возникающие на месте «старых» пузырей (рис. 1–6), слизистые чистые.

На фоне удовлетворительного самочувствия отмечались в динамике почти ежедневное появление новых кожных элементов и трансформация ранее возникших.

При обследовании в клиническом анализе крови: Hb – 133 г/л, Er – $4,17 \times 10^{12}$ /л, Tr – $422,8 \times 10^3$ /л, Le – $7,5 \times 10^9$ /л, п – 2%, с – 23%, Эоз – 7%, Li – 61%, Мп – 7%, СОЭ – 1 мм/ч. Белки острой фазы воспаления: С-реактивный белок – отрицательный, гаптоглобин – 9,0 ммоль/л, биохимические показатели – в пределах возрастной нормы. Концентрация нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови – 5 мкг/л, концентрация α -фетопротеина – 562 МЕ/мл. Ребенок в паре с матерью обследован на внутриутробные инфекции (ВУИ) методом иммуноферментного анализа и амплификации ДНК – полимеразной цепной реакции (включая герпес-группу с учетом материнского анамнеза) – данных за течение ВУИ нет. Проведено цитологическое исследование содержимого пузыря: на фоне эритроцитов видны лейкоциты от 1 до 10 в поле зрения, по составу: нейтрофилы – 71%, эозинофилы – 14%, моноциты – 2%, лимфоциты – 13%. По данным рентгенографии грудной клетки отмечено усиление легочного рисунка в нижнемедиальном поле справа. Сердечная тень сердца расширена в верхней и средней трети за счет вилочковой железы, удлинена дуга левого желудочка. Рентгенография черепа не выявила костно-деструктивных изменений в своде черепа. На рентгенограмме костей таза – костно-деструктивных изменений не обнаружено, головки бедренных костей отсутствуют, суставные щели симметричные. По данным ЭХО-КГ признаки диагональной трабекулы полости левого желудочка, открытое овальное окно с гемодинамически незначимым шунтированием. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 136–147/мин., правограмма. УЗИ органов брюшной полости: деформация желчного пузыря, эхографических признаков структурных изменений других органов брюшной по-



Рисунок 5. Множественные различной стадии высыпания на коже нижних конечностей: пузыри с серозным содержимым, вскрывшиеся пузыри с геморрагической корочкой, плотные инфильтраты розового цвета



Рисунок 6. Полиморфизм сыпи. На передней брюшной стенке, на неизменной коже, один из вскрывшихся элементов округлой формы с геморрагической корочкой

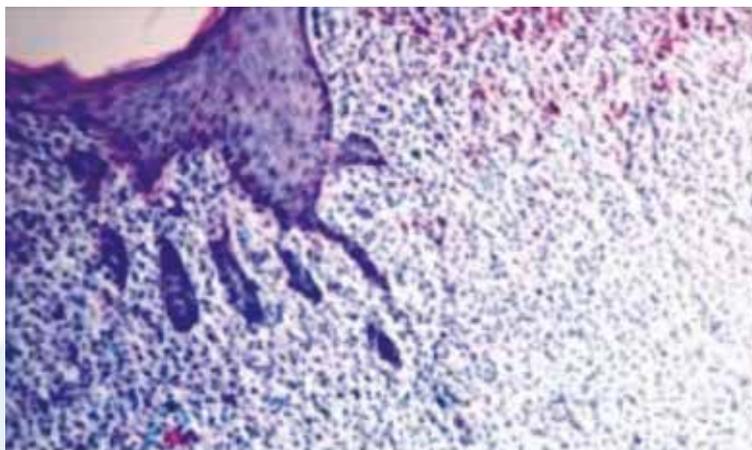


Рисунок 7. Микрофотография участка кожи. Наличие в дерме диффузного инфильтрата из гистиоцитов с узловатыми и неправильной формы ядрами с комковатым хроматином и ободком просветленной цитоплазмы. В пределах инфильтрата отмечается примесь эозинофильных гранулоцитов в виде скоплений. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа $\times 200$

лости, почек, надпочечников не выявлено. Нейросонография: признаки гипоксического поражения головного мозга. Ребенок консультирован онкологами – даны рекомендации

проведения биопсии патологически измененных участков кожи. 7.06.2011 г. проведена открытая биопсия кожи спины под наркозом с дальнейшими гистологическим и иммуно-

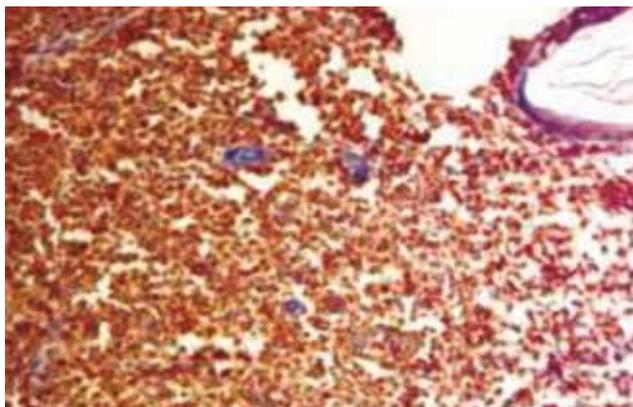


Рисунок 8. Яркая экспрессия S-100 в клетках инфильтрата. Увеличение микроскопа ×200

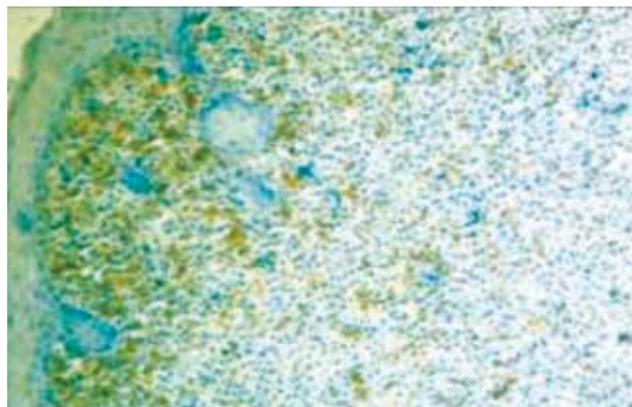


Рисунок 9. Неравномерная экспрессия CD1a в клетках инфильтрата. Увеличение микроскопа ×200

гистохимическим исследованиями. Гистологическое исследование кожи: наличие в дерме диффузного инфильтрата из гистиоцитов с угловатыми и неправильной формы ядрами с комковатым хроматином и ободком просветленной цитоплазмы. В пределах инфильтрата отмечается примесь эозинофильных гранулоцитов в виде скоплений (рис. 7). Иммуногистохимическое исследование выявило, что клетки инфильтрата позитивны к S-100 (рис. 8) и CD1a (рис. 9). Таким образом, был выставлен диагноз: изолированный врожденный лангерганскоклеточный гистиоцитоз кожи.

Костномозговые пунктаты из 2-х задних подвздошных гребней от 17.06.2011 г. – без патологии.

Для определения тактики дальнейшего ведения ребенок был

проконсультирован в НИИ ДОГ, г. Москва. Морфологические препараты пересмотрены, диагноз подтвержден, рекомендована химиотерапия (ХТ) по протоколу LCN III: винбластин, преднизолон. После уточнения диагноза ребенок был переведен в отделение онкологии. Лечение согласно протоколу (индуктивный курс и поддерживающая ХТ) проведено полностью и закончено в 2012 г. В процессе терапии элементы на коже постепенно регрессировали. В настоящее время ребенок находится на диспансерном наблюдении. Признаков рецидива опухоли нет. Следует отметить, что ребенок относится к группе часто болеющих детей, что, вероятно, обусловлено вторичным иммунодефицитом на фоне основного заболевания и перенесенной ХТ.

Выводы

ГКЛ относится к группе очень редких заболеваний периода новорожденности, кожные проявления при изолированной форме схожи с нозологическими формами другой этиологии (атопический дерматит, герпес-инфекция, мастоцитоз и др.) и являются единственным симптомом данного заболевания, в связи с чем необходима настороженность неонатологов и педиатров в отношении данной патологии. Своевременная диагностика позволит начать продуктивное лечение, что в значительной степени оптимизирует прогноз. Современный опыт показывает, что ГКЛ с изолированным поражением кожи у новорожденных при своевременном начале лечения имеет благоприятное течение. ■

Список литературы

1. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология и онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004. – С. 577–590.
2. Горланов И.А., Заславский Д.В., Минеева О.К. с соавт. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (гистиоцитоз X): клиническое наблюдение // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. – №1. – С. 51–55.
3. Короткий Н.Г., Лебедева О.Е., Шемшук М.И., Тихомиров А.А. // Клиническая дерматология и венерология. 2012. – №2. – С. 37–42.
4. Weston W.L., Lane A.T., Morelli J.G. Color Textbook of Pediatric Dermatology. Third edition. Mosby, 2002.
5. Hurwitz L. Clinical pediatric dermatology. Fours edition. Elsevier saunders, 2011.
6. Nezelof C., Basset F., Rousseau M.F. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin // Biomedicine. 1973 Sep. – Vol. 18 (5). – P. 365–371.
7. Zhu Li, Yanqiu Li, Xiaoying Qu et al. Two case report studies of Langerhans cell histiocytosis with an analysis of 918 patients of Langerhans cell histiocytosis in literatures published in China // Int J Dermatol. 2010. – Vol. 49. – P. 1169–1174.
8. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children // Paediatr Drugs. 2011. – Vol. 13 (2). – P. 75–86.
9. Lichtenstein L., Histiocytosis X. Integration of Eosinophilic Granuloma of Bone, «Letterer-Siwe Disease» and «Schueller-Christian Disease» as Related Manifestations of a Single Nosologic Entity // Arch Pathol. 1953. – Vol. 56. – P. 84–102.
10. Nezelof C., Basset F., Rousseau M.F. Histiocytosis X. Histogenetic Arguments for a Langerhans Cell Origin. Biomedicine, 1973.
11. Гистиоцитозы детского возраста / под ред. Х. Гаднера, А.Г. Румянцева. М. – Вена: Макс-Пресс, 2005.

Впервые опубликовано в РМЖ, №14, 2015 г., с. 862-864

МЕРАЛИС

Ксилометазолин 0,05% и 0,1%
Содержит воду Адриатического моря



НАСМОРК БОЛЬШЕ НЕ ПУГАЕТ, МЕРАЛИС ПОМОГАЕТ.

- Облегчает носовое дыхание при ринитах
- Способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа

И ВОЗРОСЛЫМ, И ДЕТАМ

СИ
НУ
СИТ

ПОЛНОЗ
ТИНОЗ
СТА
ХЕИТ
ЕВ

Показания к применению лекарственного средства:

- острые респираторные заболевания с явлениями ринита
- острый аллергический ринит
- поллиноз
- синусит
- евстахиит
- средний отит (для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки)
- подготовка пациента к диагностическим манипуляциям в носовых ходах.

Способ применения и дозы:

0,05% спрей	0,05% спрей	0,1% спрей
Детям от 2 до 6 лет	Детям от 6 до 12 лет	Детям старше 12 лет и взрослым
По 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1-2 раза в сутки	По 1-2 впрыскивания в каждый носовой ход 2-3 раза в сутки	По 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2-3 раза в сутки

Продолжительность курса лечения не более 5 дней.

Побочные действия:

При частом и/или длительном применении возможно раздражение и сухость слизистой оболочки полости носа, атрофия слизистой носа, жжение, покалывание, чихание, гиперсекреция слизистой оболочки полости носа.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к основному и вспомогательным компонентам препарата
- артериальная гипертонзия
- тахикардия
- выраженный атеросклероз
- закрытоугольная глаукома
- атрофический ринит
- детский возраст до 2 лет (для 0,05 % раствора)
- детский возраст до 12 лет (для 0,1 % раствора)

Беременность и период лактации

В период беременности и лактации препарат должен применяться после тщательной оценки соотношения риска и пользы для матери и плода, не превышая рекомендуемую дозировку.

Условия отпуска из аптек: без рецепта

PK-PC-546018660 от 19.01.2012 до 19.01.2017
PK-PC-546018661 от 19.01.2012 до 19.01.2017



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара:
Предприятие «ЖАГХ» – ПАТЕНСЫ ЛАБОРАТОРИЙ и.о.
г. Алматы, ул. Жамбыла, 126, тел. факс: +7 (727) 271 80 44

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Первые результаты хромосомного микроматричного анализа в РК

До недавнего времени многие наследственные синдромы с множественными пороками развития и/или умственной отсталостью, дизморфиями, а также расстройства аутистического спектра оставались недифференцированными в связи с отсутствием доступной подтверждающей молекулярно-генетической диагностики [Гнетецкая В.А. и соавт., 2013]. Для уточнения диагноза материалы в большей части исследуются путем кариотипирования, который обладает очень низкой разрешающей способностью, а микроделеционные и микродупликационные синдромы оставались недиагностированными.

В 2015 году в Казахстане был внедрен **хромосомный микроматричный анализ (ХМА)** – полногеномное исследование, являющееся золотым стандартом в постнатальной и пренатальной диагностике, которое обладает высокой точностью, позволяет выявить микроделеции, микродупликации и сложные хромосомные перестройки.

ХМА диагностирует более 245 цитогенетически значимых синдромов, 980 наследственных заболеваний, выявляет хромосомные нарушения у 30–45% детей с ВПР, у 20–30% детей расстройствами аутистического спектра (РАС), в 80% случаев наследственных нейромышечных заболеваний, а также имеется панель исследования на 1800 онкогенов.



При молекулярном цитогенетическом тесте используется новая технология с ДНК-чипами (микроматрицами), на которую нанесено 2,7 миллиона отдельных ДНК зондов, каждый из которых определяет наличие или отсутствие в геноме очень маленькой последовательности размером в 25 нуклеотидов [Miller D.T. et al., 2010].

Преимуществом микроматричного анализа является отсутствие ложных результатов и скорость выполнения исследования (5–7 дней с момента набора 8 пациентов на микрочип). Полученные данные результатов ХМА врач-генетик интерпретирует, используя мировые научные базы (OMIM, PubMed, DGV, UCSC), содержащие последние сведения об исследуемых полиморфизмах.

Синонимы: молекулярный цитогенетический тест, microarray, CGH test.

Какой материал используется?

1. Постнатально (после рождения)	Венозная кровь или любой биологический материал (соскоб со слизистой щеки, слюна, в том числе гистологический материал, например, операционный).
2. Пренатально (во время беременности)	Материал получают при проведении одним из методов инвазивной пренатальной диагностики (хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез). Анализ может быть выполнен в любое время, начиная с 9-й недели беременности.
3. Предимплантационно	Бластомеры или полярное тельце. Перед проведением ЭКО.

Показания на проведение хромосомного микроматричного анализа.

ХМА рекомендован мировым сообществом генетиков как **ПЕРВЫЙ НЕОБХОДИМЫЙ ТЕСТ** для диагностики при следующих состояниях [Fiorentino F. et al., 2013]:

- ❖ Множественные врожденные пороки развития;
- ❖ Задержка психомоторного развития;
- ❖ Аутизм и аутизмоподобные (аутические) расстройства;
- ❖ Судорожные состояния;
- ❖ Подозрение на микроделеционные синдромы;
- ❖ Подозрении или наличие в семье наследственных заболеваний (например, нейромышечных заболеваний);
- ❖ В пренатальной диагностике (Уточнение диагноза при наличии ультразвуковых маркеров у плода во время беременности);
- ❖ В преимплантационной диагностике (ЭКО);
- ❖ Выяснение причин потери беременности (диагностика абортного материала) и случаях мертворождения;
- ❖ При синдроме «внезапной смерти ребенка».

Показания	Количество пациентов	Выявлены хромосомные нарушения	Результат	Вид диагностики
МВПР	5 (17,9%)	4 (80%)	Синдром Смита-Лемли-Опитца 11q13.4	постнатально
			Синдром Корнелии де Ланге 5p13.2	
			Микроделеция 8p11.22	
			Микроделеция 5q22.3	
Недифференцированная умственная отсталость	8 (28,5%)	7 (88%)	X-сцепленная с геном FMR1 Xq27.3	постнатально
			X-сцепленная с геном CASK	
			Микроделеция 14q11.2	
			Микроделеция 11p11.2	
			Микроделеция 16p12.2	
Расстройства аутистического спектра и задержка психомоторного развития	11 (39,3%)	6 (54,5%)	Микроделеция Xq28	постнатально
			X-сцепленная с геном FMR1 Xq27.3	
			X-сцепленная умственная отсталость, обусловленная делецией xp22.33-p11.21.	
			14q32.33 интерстициальная микродупликация	
			Микроделеция 2q37.3	
Отягощенная наследственность (в анамнезе рождение ребенка с наследственным заболеванием)	4 (10,4%)	3 (75%)	Синдром Куррарино	пренатально
			Синдром Ди Джорджи	пренатально
			Миодистрофия Дюшенна	предимплантационно
Всего	28 (100%)	20 (71,4%)		

Первый опыт проведения а-CGH анализа в Казахстане

Всего на базе Центра Молекулярной Медицины проведено 28 исследований, выполненных методом сравнительной геномной гибридизации с использованием микроматрицы CGX™-HD (4x180 K), программного обеспечения Genoglyphix® и сканера микроматриц ScanRI (PerkinElmer, Финляндия).

Клинический случай 1

Пациентка О., 35 лет, брак не родственник. Беременность 3. 1 – 2006 г., срочные роды, мальчик имеет задержку психомоторного развития. Результат хромосомного микроматричного анализа выявил дупликацию 14q32.33. 2 – 2008 г., самопроизвольный выкидыш в сроке 8 недель. При данной беременности (9–10 недель) проведена инвазивная пренатальная диагностика – биопсия хориона с последующим микроматричным анализом. Показание – наличие ребенка с задержкой психомоторного развития. **Результат ХМА: Синдром Куррарино.** Микроделеция 7q36.3. Размер 0.010 Мб. Гены, расположенные в районе дисбаланса: MNX1, LOC645249. *14q32.33 интерстициальная микродупликация.* Размер 0,79 Мб. Заключение УЗИ: Беременность 15–16 недель. Агенезия крестца. Беременность была прервана на сроке 17–18 недель. Проведена патологоанатомическая верификация и рентгенография абортуса. Диагноз агенезии крестца подтвержден. В научной литературе это первый случай с. Куррарино, диагностированный микроматричным методом в такие ранние сроки беременности.

Клинический случай 2

Пациент С., 11 лет. В МГК обратились родители мальчика по поводу задержки психоречевого развития. Длительное время находился на диспансерном учете у детского невролога с диагнозом аутизм с 5 лет, судорог не отмечалось. Жалобы впервые возникли в 3 года. До настоящего времени медико-генетическую консультацию не получал. Из анамнеза: мальчик от родителей, не состоящих в кровнородственном браке, 3 беременности, 2 срочных родов. Фенотипически: пробанд мальчик, правильного телосложения, повышенного питания, рост – 1,48 см, вес – 54 кг, брахицефалия, гипотелоризм, макростомия, оттопыренные, большие ушные раковины, короткая шея, наружные половые органы сформированы по мужскому типу, гипопластичны. Эмоционально неустойчив, агрессивен к окружающим. Карриотип 46, XY.

Для уточнения диагноза было принято решение о проведении ХМА. **Результат ХМА: X-сцепленная умственная отсталость, обусловленная делецией Xq11.1-q28.** Размер 93.06 Мб. Выявленное нарушение идентифицировано, как причина данной патологии.

Выводы

ХМА является золотым стандартом в постнатальной и в пренатальной диагностике, что подтверждают первые полученные результаты и доказывают его высокую диагностическую значимость.

Необходимую информацию можно получить в Центре молекулярной медицины.
Телефон: 8 (727) 326-97-26; 8 (727) 349-43-49
Адрес: ул. Айтиева 130, угол Карасай батыра.

УДК [616.831.9-002.5-079.4:616.831.9-002.828]-036.1(470.53-25)

Случай менингоэнцефалита в дифференциально-диагностическом аспекте



А.А. Шурыгин¹ – д.м.н., Л.В. Бурухина² – д.м.н., профессор,
Л.А. Антонушкина², А.А. Быкова², М.С. Быкова¹, Е.А. Мандик¹
¹ ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет
им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь
² ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология», г. Пермь

Представлен клинический пример трудности дифференциальной диагностики туберкулезного и кандидомикозного менингоэнцефалита. В результате длительного наблюдения, обследования и лечения пациентки выявлены общие клинико-лабораторные данные, говорящие о возможности поражения головного мозга микобактериями туберкулеза или грибами. Благодаря комплексному обследованию у больной в ликворе, а также со слизистой оболочки полости рта, небных миндалин и дужек микологическим методом выявлен один и тот же возбудитель (грибы рода *Candida crusei*), что подтвердило диагноз кандидомикозного менингоэнцефалита. После назначения адекватной этиотропной терапии получено стойкое клиническое излечение, подтвержденное ретроспективным наблюдением за ребенком в течение 3-х лет.

Введение

Туберкулез остается актуальной проблемой российского и мирового здравоохранения. Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) встречается в 0,3–3% случаев [6]. Поражение туберкулезом оболочек и вещества головного мозга без определяемых специфических изменений в других органах становится трудной диагностической задачей для специалистов любого профиля. Поэтому такой диагноз подтверждается лишь в 32% случаев [3, 4]. Кандидомикозное поражение ЦНС наблюдается довольно редко и наиболее типично для людей с иммунодефицитными состояниями, а также как вторичное осложнение во время нейрохирургических вмешательств [2]. Поражения ЦНС, вызванные микобактериями туберкулеза (МБТ) и грибами, имеют как похожие симптомы, в том числе и изменения в показателях ликвора, так и свои особенности, на которые следует обращать особое внимание. Нами представлен клинический случай дифференциальной диагностики туберкулезного и кандидомикозного

менингоэнцефалита с благоприятным исходом.

Описание случая

Больная К., 12 лет, в феврале 2012 г. поступила в детское отделение ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология» с диагнозом: менингит туберкулезной этиологии, средней степени тяжести. При поступлении девочка предъявляла жалобы на постоянные сильные головные боли, тошноту, неоднократную рвоту, общую слабость, субфебрильную температуру тела.

Из анамнеза заболевания: в январе 2012 г. пациентка получила черепно-мозговую травму, без потери сознания. Через 3 дня после травмы стали беспокоить сильные головные боли, тошнота, рвота. Девочка с подозрением на сотрясение головного мозга была госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы, где получила лечение (анальгин, димедрол, диакарб, аспаркам, дексаметазон, маннитол, актовегин). Общее состояние ребенка улучшилось, и спустя 2 недели девочка была выписана домой в удов-

летворительном состоянии. Однако через сутки после выписки вновь появились головные боли, многократная рвота. Выполнили магнитно-резонансную томографию головного мозга, где зарегистрировали картину локальных перивентрикулярных глиозных изменений в области передних рогов боковых желудочков. Девочка была госпитализирована в неврологическое отделение с диагнозом: менингоэнцефалит неясной этиологии, тяжелая форма. В течение 5 недель пребывания в отделении получила лечение, включающее противовирусные (реферон, ацикловир) и антибактериальные препараты (цефтриаксон и левомецетин №14, бруломицин и максипим №7), а также патогенетическую (глюкокортикостероиды, диуретики, глюкозо-солевые и коллоидные растворы, иммуномодуляторы, антиоксиданты, поливитамины, десенсибилизирующие средства) и симптоматическую терапию (анальгетики, противорвотные препараты). В связи с отсутствием положительной динамики в лечении были использованы препараты резервно-

го ряда (ванкомицин №14 и меро-нем №14), без выраженного эффекта. Неэффективность массивной неспецифической антибактериальной терапии и лимфоцитарный характер ликвора позволили заподозрить туберкулезную природу менингоэнцефалита. Девочка была переведена в детское отделение ГБУЗ ПК «ПКД «Фтизиопульмонология»».

Из анамнеза жизни: родилась в срок, от первой беременности, протекавшей благополучно. Вес при рождении – 2900 г, рост – 51 см. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ – редко. Наследственность неотягощена. Аллергологический анамнез спокоен. Прививки проведены в соответствии с национальным календарем.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен. Привита вакциной БЦЖ на третий день в родильном доме. Поставленный знак 6 мм, звездчатой формы. Проживает в социально адаптированной семье, в благоустроенной квартире. При анализе динамики туберкулиновых проб выявлено нарастание чувствительности к туберкулину в возрасте 4 лет, однако на учете у фтизиатра не состояла.

При поступлении объективно: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Фон настроения снижен. На вопросы отвечает неохотно, медленно. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Питание удовлетворительное. Appetit сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 37,0°C. Дыхание проводится во все отделы легких, хрипов нет. Катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Отмечается выраженная ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, мелкий тремор конечностей, красный дермографизм. Дизурических расстройств, отеков нет. Стул оформленный, без патологических примесей.

При обследовании: в общем анализе крови (ОАК) определялось повышение скорости оседания

эритроцитов (СОЭ) (23 мм/ч). В биохимическом анализе крови – диспротеинемия за счет увеличения α 2-глобулинов (21,4%), серомукоид 0,26 ед., глюкоза – 4,4 ммоль/л. Результат на присутствие в крови антител к ВИЧ, возбудителям гепатита В и С, сифилису – отрицательный. После консультации невролога с диагностической и лечебной целью проведена люмбальная пункция (цвет ликвора ксантохромный, белок – 0,98 г/л; цитоз – 313/3; лимфоциты – 96%; нейтрофилы – 4%; глюкоза – 1,3 ммоль/л; хлориды – 119 ммоль/л). Сделан посев ликвора, экссудата, а также мочи для выявления МБТ и неспецифической микрофлоры. При люминесцентно-микроскопическом исследовании материала МБТ не обнаружены. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л через 72 часа, а также проба с препаратом диаскинтест – отрицательные. При рентгенографическом обследовании и компьютерной томографии легких патологии не выявлено. Осмотрена офтальмологом – застойные диски зрительных нервов.

Затяжное течение заболевания и отсутствие положительной динамики на фоне проводимого комплексного лечения, включающего антибиотики широкого спектра действия, не позволили исключить туберкулезную природу менингоэнцефалита.

Сразу при поступлении в отделение девочке были назначены противотуберкулезные препараты – изониазид, рифампицин, амикацин, пиразинамид (в соответствующих возрастных дозировках). После получения результатов микологического исследования ликвора (получен рост грибов рода *Candida crusei*, чувствительных к амфотерицину В, итраконазолу, кетоконазолу, клотримазолу, нистатину, флуконазолу) назначен флуконазол 200 мг/сутки. К концу первого месяца нахождения девочки в стационаре на фоне проводимого комплексного и комбинированного лечения отмечается улучшение общего состояния, нормализация температуры тела, исчезновение менингеальной симптоматики, улучшение показателей ликвора и общеклинических анализов. В биохимическом анализе крови наблюдалась гипербилирубинемия (до 25,0 мкмоль/л) и повышение уровня трансаминаз (АЛТ

до 4,2 мкмоль/ч*л, АСТ до 1,2 мкмоль/ч*л). Учитывая гепатотоксический эффект, рифампицин и флуконазол были временно отменены.

К этому времени получены результаты отсутствия роста МБТ на питательных средах из ликвора, экссудата и мочи. На фоне отсутствия антимикотической терапии спустя 10 дней у девочки вновь отмечается ухудшение состояния – повышение температуры тела, интенсивные головные боли, не купирующиеся приемом анальгетиков, тошнота, рвота. Слизистая оболочка полости рта, задней стенки глотки, а также небные миндалины и дужки обложены густым белым налетом. Кожные покровы чистые, отмечается субиктеричность склер. Сознание ясное. Контактна, но на вопросы отвечает неохотно. На лице страдальческое выражение. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца звучные ритмичные, ЧСС 98 в 1 мин. Дыхание проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Стул, диурез – без особенностей. Проведено бактериологическое исследование соскоба со слизистой оболочки задней стенки глотки, небных миндалин и дужек (результат в последующем – *Candida crusei* 10 000 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* 100 000 КОЕ/мл, *Enterobacter aerogenes* 100 000 КОЕ/мл, *Streptococcus oralis* 10 000 000 КОЕ/мл).

После консультации оториноларинголога поставлен диагноз кандидозный орофарингит. Через 2 дня присоединились менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, умеренно выраженный симптом Кернига, а также симптомы поражения черепных нервов: птоз верхнего века справа (указывает на частичное поражение волокон правого глазодвигательного нерва), диплопия при взгляде вниз (так называемая «вертикальная диплопия», которая обусловлена односторонним параличом верхней косой мышцы глаза (*m. obliquus superior*), иннервируемой блоковым нервом). Проведена люмбальная пункция (белок – 0,84 г/л; цитоз – 356/3; лимфоциты – 94%; нейтрофилы – 6%; глюкоза – 1,4 ммоль/л; хлориды – 118 ммоль/л). При компьютерной томографии головного

мозга после внутривенного контрастного усиления обнаружено умеренно выраженное неравномерное лептоменингеальное накопление контраста, что свидетельствует о локализации процесса преимущественно в базальном отделе.

Учитывая клиническую картину и результаты литературных данных о низкой чувствительности грибов рода *Candida crusei* к флуконазолу, проведена коррекция в терапии: флуконазол 200 мг/сутки заменен на итраконазол 100 мг/сутки. После замены препарата общее состояние ребенка стало динамично улучшаться – головная боль стихла, ригидность затылочных мышц уменьшилась, исчезли симптомы поражения черепных нервов, нормализовалась температура тела, слизистая оболочка ротовой полости очистилась от налетов.

После 2-х месяцев стационарного лечения состояние девочки стабилизировалось. В удовлетворительном состоянии была выписана из отделения под наблюдение невролога по месту жительства.

Ретроспективный анализ состояния ребенка показал следующее: через три года с момента заболевания (в 15 лет) девочка соматически здорова, отклонений в физическом и нервно-психическом развитии нет. Результаты иммунологического обследования: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 13 лет – папула 7 мм, пробы с препаратом диаскинтест в 13 и 14 лет – отрицательные.

Дискуссия

Дифференциальная диагностика туберкулезного и кандидомикозного менингоэнцефалита сложна из-за схожести клинической картины: подострое начало, волнообразное течение, головная боль, субфебриль-

ная (реже фебрильная) температура тела, преобладание менингеального синдрома над интоксикационным, постепенный переход к периоду появления оболочечных симптомов и поражению базальных отделов головного мозга (в среднем в течение 4–6 недель), красный дермографизм, застойные диски зрительных нервов (отражающие повышение внутричерепного давления), а также аналогичные изменения в показателях спинномозговой жидкости – ксантохромия, лимфоцитарный плеоцитоз, снижение уровня глюкозы, повышение содержания белка.

Для туберкулезного менингита наиболее вероятны специфические факторы риска: контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации БЦЖ, малые размеры поствакцинального знака, развитие заболевания в период «виража» (или в течение первых двух лет после инфицирования МБТ), положительная или гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л (при этом необходимо учитывать вероятность возможной отрицательной анергии на фоне выраженной вторичной иммунной недостаточности). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки зачастую выявляются признаки активного туберкулеза или остаточные туберкулезные изменения (даже их отсутствие не позволяет отвергнуть туберкулезную этиологию). Прямая бактериоскопия материала методом окраски по Циль-Нильсену и люминесцентная микроскопия позволяют выявить МБТ лишь в тех случаях, когда имеется обильное бактериовыделение. Рост культуры МБТ на жидких и плотных питательных средах удается получить в течение 1–3 месяцев, но не всегда.

Кандидомикозный менингоэнцефалит возникает обычно в результате эндогенной инфекции вследствие вторичной иммунной недостаточности, и на фоне микозного поражения слизистых оболочек полости рта. Провоцирующую роль часто играет длительное применение антибактериальных препаратов, кортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов [1]. Нередко причиной развития инфекционного поражения ЦНС у ребенка являются различные травмы головы, которые ведут к нарушению защитных свойств гематоэнцефалического барьера, увеличивая его проницаемость [5]. Недостаточный эффект от лечения флуконазолом вызвал необходимость смены препарата на итраконазол.

Выводы

1. Провоцирующим фактором развития менингоэнцефалита является травма головы, способствующая проникновению грибов рода *Candida crusei* через гематоэнцефалический барьер.
2. Выявление одного и того же возбудителя (грибов рода *Candida crusei*) микологическим методом из ликвора и слизистой оболочки полости рта свидетельствует о кандидомикозном поражении ЦНС.
3. В неясных диагностических случаях поражения ЦНС можно использовать терапию *ex juvantibus*, в частности прием итраконазола вызвал улучшение клинического состояния, а в дальнейшем и выздоровление пациентки.
4. Несмотря на то что кандидомикозные менингоэнцефалиты встречаются очень редко, практикующим врачам необходимо иметь постоянную настороженность в отношении данной нозологической единицы. ■

Список литературы

1. Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.Л. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: руководство для врачей. – Л.: Медицина, 1991. – С. 267.
2. Медицинский портал UDoktora.net. Кандидозный менингит. 2012. – URL: <http://udoktora.net/disease/kandidoznyiymeningit/> (дата обращения: 18.02.2015).
3. Пантелеев А.М., Супрун Т.Ю., Малашенков Е.А. и соавт. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы №2 // «Инфекционные болезни – 2006» Альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ №30 им. С.П. Боткина. – СПб., 2007. – С. 150–154.
4. Пантелеев А.М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2011. – №5. – С. 97–98.
5. Управление здравоохранения Керченского Городского Совета // Официальный сайт Здравоохранения г. Керчи. Менингит. 2015. – URL: <http://www.zdrav-kerch.org/index.php/spravochnoe/bolezni/infektsionnye-zabolevaniya/enterovirusnaya-infektsiya/2184-meningit> (дата обращения: 21.02.2015).
6. Хоменко А.Г. Туберкулез. – М.: Медицина, 1996. – С. 494.

Клинико–экспериментальная характеристика Амизона и опыт его применения в клинической практике



Ю.В. Марушко, Е.Е. Сабадаш

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ОРВИ поражают детей различного возраста, и практически здоровых, и с ослабленным иммунитетом. Кроме того, течение ОРВИ часто сопровождается осложнениями со стороны разных органов и систем.

Эксперты ВОЗ отмечают постоянную тенденцию к увеличению заболеваемости респираторными инфекциями, что подтверждается данными Европейского центра профилактики и контроля по заболеваниям (European Centre for Disease Prevention and Control). Кроме того, этиологическая структура возбудителей меняется по географическому принципу в разных странах.

В ежегодном отчете European Centre for Disease Prevention and Control говорится о том, что длительность циркуляции вирусов гриппа в некоторых странах увеличивается, они все чаще определяются при лабораторных исследованиях, а вакцинация показывает низкую или удовлетворительную эффективность.

Диагноз гриппа и ОРВИ устанавливается на основании клинических и эпидемиологических данных, базовым лечением является этиотропная и симптоматическая терапия. Этиотропная – более приемлема, позволяет влиять на клинические проявления, вероятность осложнений, и на эпидемиологический процесс в целом, учитывая не очень высокую эффективность вакцинации. Противовирусное лечение должно начинаться как можно раньше после начала заболевания.

В процессе научных исследований украинскими учеными был разработан оригинальный лекарственный препарат, обладающий разносторонним влиянием на организм человека – энисамия йодид (Амизон). Амизон был создан в Институте фармакологии и токсикологии АМН Украины, производится ПАО «Фармак». Оригинальность, новизна, выдающиеся фармакологические свойства препарата были выявлены в ходе доклинических и клинических исследований. Это лекарственное средство обладает противовирусными, иммунокорректирующими свойствами, и свойствами нестероидных противовоспалительных веществ.

Украинским ученым удалось получить вещество, обладающее свойствами нескольких классов лекарственных препаратов. Противовоспалительные свойства Амизона – это результат стабилизации клеточных и лизосомальных мембран и замедления дегрануляции базофилов, нормализации уровня простагландинов, вследствие чего улучшается энергетический обмен в очаге воспаления, активность процессов перекисного окисления. Амизон влияет на центры терморегуляции головного мозга и ретику-

лярную формацию, благодаря чему проявляется его анальгезирующий и жаропонижающий эффект. Амизон повышает уровень эндогенного интерферона и лизоцима, усиливая иммунитет организма, что важно для профилактики и лечения вирусных заболеваний.

Самым интересным свойством Амизона является его способность влиять на гемагглютинины вируса гриппа, вследствие чего вирион теряет способность присоединяться к клеткам-мишеням для дальнейшей репликации.

Противовирусные и иммуномодулирующие свойства Амизона (энисамия йодида) известны давно. Эффективность Амизона была установлена, например, при проведении лечебных и профилактических мероприятий в условиях большой вспышки гепатитов А и Е, подтверждена при дальнейших клинических, иммунологических и биохимических исследованиях. Препарат активно используется клиницистами Украины, Беларуси, Российской Федерации, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана, включен в список ВОЗ «WHO Drug Information».

В 2014-м году международная группа исследователей (ученые НИИ Технологического Институ-

та Иллинойса, детского исследовательского госпиталя им. Св. Иуды и ПАО «Фармак») провела исследование противовирусной активности энисамия йодида. Были использованы дифференцированные нормальные клетки эпителия бронхов человека (NHBE) с инокуляцией вирусов в апикальную поверхность клеток и использованием препарата положительного контроля (озельтамивир).

На основании проведенных исследований достоверно установлен тот факт, что энисамия йодид **понижает репликацию всех вирусов гриппа, которые были использованы при проведении эксперимента, в том числе штаммы, имеющие мутацию.** Максимальную эффективность Амизон проявлял на протяжении первых 8 часов после заражения. Указанные находки подтверждают противовирусный эффект препарата. Полученные данные указывают на способность энисамия угнетать синтез вирусной РНК – угнетать процесс репликации вирусов гриппа.

Также была изучена *in vitro* активность энисамия в отношении респираторно-синцитиального вируса. Были подтверждены его противовирусные свойства. В ходе эксперимента энисамий добавлялся к культуре клеток через равные промежутки времени, влияя таким образом на разные стадии репликации вирусов. Статистически достоверно было зафиксировано снижение вирусных титров в исследуемых мате-

риалах. Было продемонстрировано более чем в 100 раз эффективное ингибирование Амизоном репликации вирусов при его использовании на протяжении первых 4 часов после инфицирования; найдена корреляция этих данных со значительным снижением уровня внутриклеточной вирусной РНК. **Это подтвердило гипотезу о том, что энисамий оказывает терапевтическое действие уже на начальных стадиях репликации вирусов.** Предыдущие результаты показывают высокую эффективность энисамия относительно адено- и коронавируса. Полученные данные были представлены в рамках 3-го Противовирусного конгресса в 2014-м году в Амстердаме.

В Санкт-Петербурге в НИИ гриппа РАМН проведено проспективное простое слепое сравнительное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Амизон на 100 больных гриппом и ОРВИ. Оценена клиническая динамика заболевания в группах пациентов, болеющих гриппом А, В, аденовирусной инфекцией и их сочетанными формами. Отмечена статистически значимая положительная динамика температурной реакции до 3-го дня с начала лечения Амизоном у 73,3% пациентов (основная группа), и только у 57,7% в группе плацебо (контрольная). Продолжительность лихорадочного периода у больных, принимавших Амизон, сокраща-

лась на 1,1 дня. В основной группе с Амизоном улучшение самочувствия отмечали у 43,3% больных, и только у 15% – в контрольной. На 7-й день заболевания 98% пациентов основной группы вернулись к обычному способу жизни, 37,5% контрольной все еще чувствовали ухудшение самочувствия. Пациентов с головной болью было в 3 раза меньше в группе Амизон, чем в контрольной. Динамика исчезновения катаральных симптомов в основной группе имела более выраженный характер, кашель сохранялся у больных контрольной группы до 14 дня заболевания в 10 раз чаще, чем в основной. То же самое – ринит и гиперемия зева.

Одной из проблем современной медицины является полипрагматизация – неконтролируемое одновременное использование лекарственных средств, что нередко приводит к развитию осложнений, удорожанию стоимости лечения. В ходе исследования при оценке дополнительной симптоматической терапии длительность использования сосудосуживающих средств в группе с Амизоном была в 3,7 раз короче, отхаркивающих средств – в 2 раза короче, чем в группе контроля. При иммунофлюоресцентном анализе на наличие вирусных антигенов на 3-й и 7-й день от начала терапии вирусные антигены у больных основной группы с Амизоном определялись значительно реже, чем в контрольной. При изучении ИФН-α и ИФН-γ на 7-е сутки от начала лечения у больных, принимавших Амизон, от-

Таблица. Противовирусная активность энисамия против вирусов гриппа А и В в культуре дифференцированных NHBE-клеток [6]

Доза препарата (μМ)*	Титры вируса гриппа, log ₁₀ TCID ₅₀ /мл±SD				
	A/GA/20/06 (H1M1) H275 Y	A/Brisbane/59/07 (H1N1)	A/TN 1-560/09 (H1N1)	A/Perth/16/09 (H3N2)	U/Texas/O6/11
0	6,9±0,4	5,58±0,1	7,58±0,7	6,7±0,5	6,8±0,4
Озельтамивир, 1	6,0±0,4 (-0,9)	3,08±0,6 (-2,5)	3,75±0,4 (-3,8)	3,0±0,4 (-3,2)	4,9±0,3 (-1,8)
Энисамий, 40	6,5±0,0 (-0,4)	5,67±0,1 (N0)	6,50±0,3 (-1,1)	6,2±0,9 (-0,5)	6,2±0,6 (-0,6)
200	6,2±0,6 (-0,8)	5,50±0,3 (-0,1)	6,75±0,0 (0,8)	6,3±0,1 (-0,3)	5,8±0,5(-1,0)
600	5,1±0,3(-1,8)	4,33±1,0 (-1,25)	5,67±0,1 (-1,9)	4,8±0,4(-1,8)	4,8±0,4(-1,9)
1000	4,8±0,5 (-2,1)	3,25±0,5 (-2,3)**	4,83±0,1 (-2,8)	4,1±0,7 (-2,6)	4,6±0,1 (-2,2)

*После адсорбции в течение 1 ч. энисамий добавлялся к базальному компартменту в указанной дозе и инкубировался в течение 24 ч. при 37°C в среде с содержанием CO₂ на уровне 5%.

**Титры вирусов определялись в MDCK-клетках при помощи TCID₅₀ анализа.

мечалось существенное повышение продукции интерферонов в сравнении с начальным уровнем и группой, получавшей обычное лечение. Это подтвердило тот факт, что **раннее назначение Амизона в терапии ОРВИ способствует сокращению длительности и тяжести основных симптомов – интоксикации, лихорадки, катаральных симптомов. Как дополнительный результат – уменьшается продолжительность приема симптоматических средств.**

Исследования, проведенные в Харьковском НМУ у детей, больных среднетяжелыми формами ОРВИ, показали статистически достоверное благоприятное влияние энисамия йодида на регрессию клинических проявлений заболевания.

По сравнению с группой контроля, **применение энисамия приводило к быстрой нормализации температуры тела, уменьшению симптомов общей интоксикации, исчезновению катаральных проявлений и позволило отказаться от использования ибупрофена и парацетамола, как жаропонижающих и противовоспалительных средств.** Также использование энисамия йодида способствовало восстановлению показателей периферической крови. Применение энисамия позволило сократить сроки лихорадочного периода у детей с ОРВИ, а также сроки антибактериальной терапии у детей с неблагоприятным преморбидным фоном, с угрозой присоединения бактериальной инфекции. В сравнительном изучении влияния энисамия на показатели местного и системного иммунитета (уровень цитокинов, показатели клеточного иммунитета CD4+, CD8+, CD16+, CD19+-лимфоциты, sIgA и лизоцим секрета носоглотки) **в группе детей, которые принимали энисамия йодид, показатели содержания цитокинов приходили в норму и не отличались от показателей здоровых детей.**

Другие исследователи изучали клинические особенности и функциональную активность эндотелия при ОРВИ у детей путем изучения показателей простагландин-простаглицин-тромбоксановой системы. Учитывая данные применения

Амизона – препарата, обладающего противовирусной и противовоспалительной активностью, его применение было самым целесообразным, так как позволяло влиять на разные звенья патогенеза ОРВИ. В основной группе на фоне приема препарата Амизона улучшение клинических показателей происходило быстрее, чем в контрольной группе (нормализации температуры тела, кашля, гиперемии задней стенки глотки). Быстрее приходили в норму показатели клинического анализа крови. Приведенные закономерности наблюдались и при изучении в динамике показателей дисфункции системы эндотелия, указывая на их патогенетическую значимость. В группе больных, получавших препарат энисамия, нормализация показателей простагландин-простаглицин-тромбоксановой системы наблюдалась в почти 2 раза чаще, чем в контрольной.

На кафедре педиатрии №3 (сейчас кафедра педиатрии последипломного образования) проводилось изучение клинических иммунологических показателей эффективности препарата энисамия йодида у детей с ОРВИ (Ю.В. Марушко и соавт., 2013). Иммунологические исследования ротоглоточного секрета проводились в соответствии с рекомендациями института отоларингологии. Был исследован уровень цитокинов – α -интерферона и интерлейкина-1 β , динамика макрофагального воспалительного протеина МР-1 α .

В основной группе (с препаратом энисамия) улучшение общего состояния происходило уже на 2-й день заболевания (улучшение аппетита, снижение температуры тела, уменьшение интоксикации), в отличие от контрольной (до 4-х суток). Отмечалась быстрая регрессия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей у детей основной группы по сравнению с контролем. Гиперемия зева и проявления ринита в динамике заболевания в основной группе уменьшались на 3-й день заболевания, а в контрольной – только на 4-й.

Иммунологические исследования, проведенные в начале лечения,

показали изменения иммунологической реактивности у всех обследованных нами детей в обеих группах (повышен уровень ИФН- α , провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и МР-1 α). **При детальном анализе полученных результатов была найдена более быстрая динамика нормализации иммунологических показателей в группе, которая в дополнение к общепринятому лечению принимала препарат Амизона.** Так, при частичном анализе снижение уровня ИЛ-1 наблюдалось у 66,6% детей основной группы, в контрольной – лишь у 28,5%. В основной группе процент улучшения показателей ИФН- α составил 46,8%, в контрольной 28,5%.

Таким образом, можно сделать выводы, что Амизон – уникальное лекарственное средство, которое обладает комплексным действием – противовирусным, интерферонактивирующим, противовоспалительным, эффективность которого доказана как в экспериментальных исследованиях, так и при клиническом использовании. В настоящее время совершен прорыв в вопросе изучения Амизона. Получены уникальные данные о прямом влиянии Амизона на вирус гриппа, изучена его клиническая эффективность у больных ОРВИ и гриппом разных возрастных групп, действие на состояние клеточного и гуморального иммунитета, состояние цитокинового и эндотелиального гомеостаза.

Учитывая вышеизложенное, есть необходимость для широкого применения энисамия йодида в клинической практике. Его применение обеспечивает этиотропную терапию и влияние на основные звенья развития респираторных заболеваний. Препарат Амизон – высокоэффективный, позволяет избежать полипрагмазии в медицине. ■

*Статья печатается
в сокращении.*

Полная версия статьи и список литературы находятся в редакции.



Особенности микоплазменной инфекции при вспышечной и спорадической заболеваемости у детей



О.А. Разуваев, С.П. Кокорева – д.м.н., доцент, А.В. Трушкина
ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

В последние годы в детских коллективах отмечается стойкая тенденция к росту вспышек и спорадической заболеваемости респираторным микоплазмозом.

Цель. Изучить особенности течения микоплазменных пневмоний при вспышках и спорадических заболеваниях. **Обследовано 55 детей с микоплазменной пневмонией из очага инфекции и 90 детей с различными формами респираторного микоплазмоза при спорадической заболеваемости, госпитализированных в стационар за последние три года. Этиология заболевания подтверждалась выявлением ДНК микоплазмы в мазках из зева и носа и IgM к *M. pneumoniae* в сыворотке крови.**

Микоплазменная пневмония у детей протекает с лихорадкой, значительными аускультативными изменениями со стороны легких при умеренно выраженной интоксикации. Особенностью респираторного микоплазмоза при вспышке является преобладание среднетяжелых форм пневмонии с наличием катарального синдрома у каждого второго ребенка, поражение ЖКТ в 34,4% наблюдений, развитие артралгий – у 20% обследованных. При спорадической заболеваемости чаще госпитализировались дети с обструктивным синдромом, дыхательной недостаточностью. Внелегочные проявления регистрировались в 4 раза реже, чем при вспышке респираторного микоплазмоза в детском коллективе. Респираторный микоплазмоз сохраняет выраженную осенне-зимнюю сезонность и типичные клинические симптомы. Чаще болеют дети школьного возраста. Анализ вспышки респираторного микоплазмоза выявил редкое развитие обструктивного синдрома при пневмонии, преобладание среднетяжелых форм заболевания с внелегочными проявлениями болезни и катаральным синдромом. При спорадической заболеваемости микоплазменной пневмонией госпитализируются пациенты с более тяжелым течением болезни и явлениями дыхательной недостаточности за счет обструктивного синдрома.

Ключевые слова: *M. pneumoniae*, микоплазменная пневмония, вспышка респираторного микоплазмоза

Conclusion. The respiratory mycoplasmosis retains expressed autumn-winter seasonal prevalence and typical clinical symptoms. The children of school age fall ill more often. The analysis of ictus of respiratory mycoplasmosis established a rare development of obstructive syndrome under pneumonia, pre-

dominance of forms of disease of mean severity with extra-pulmonary manifestations of disease and catarrhal syndrome. Under sporadic morbidity of mycoplasma pneumonia hospitalization covers the patients with more severe course of disease and manifestations of respiratory failure at the expense of obstructive syndrome.

Keywords: *M. pneumoniae*, mycoplasma pneumonia, ictus, respiratory mycoplasmosis.

Острые респираторные инфекции являются лидером в структуре детской инфекционной заболеваемости. В Российской Федерации острые респираторные заболевания (ОРЗ) составляют 90% детской патологии, при этом наиболее подвержены развитию ОРЗ дети, посещающие организованные коллективы [1, 2]. По данным Воронежской областной детской клинической больницы, за последние 5 лет сохраняется устойчивая тенденция к росту числа детей, госпитализированных в стационар с острыми респираторными инфекциями. За этот период

рост составил около 30% [3]. В этиологической структуре острых респираторных заболеваний на долю микоплазмозов приходится от 7 до 30% [4]. Как правило, микоплазменную инфекцию связывают с развитием бронхитов и атипичных пневмоний, но в настоящее время доказана роль *M. pneumoniae* в развитии ринитов, назофарингитов, трахеитов, синуситов, отитов, ларингитов. Возбудитель может длительно персистировать в клетках эпителия, повышая, тем самым, сенсбилизацию организма, вызывая длительные, рецидивирующие формы болезни. Течение микоплазменной инфекции не имеет патогномичных клинических проявлений и подтверждение этиологии возможно лишь при лабораторной диагностике, что вызывает трудности в выборе этиотропной терапии, учитывая узкий спектр чувствительности возбудителя.

Микоплазменная инфекция имеет выраженную эпидемическую сезонность, которая приходится на осенне-зимнее время, а также носит циклический характер с подъемами заболеваемости каждые 3–5 лет [5, 6]. В периоды роста циркуляции возбудителя отмечается значимый подъем заболеваемости микоплазменной пневмонией у детей школьного возраста (до 60% пневмоний у детей имеют микоплазменную этиологию), возможны вспышки микоплазменной инфекции в закрытых детских коллективах. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире регистрируется около 155 миллионов случаев пневмоний у детей, при этом из них 1,4 миллиона детей умирает. В Российской Федерации приходится от 10 до 30 случаев пневмонии на 1000 детского населения [7]. Пневмонии, наряду с патологией ЛОР-органов, являются наиболее частыми осложнениями заболеваний верхних дыхательных путей, но, если речь идет об атипичных возбудителях, поражение легких может быть первичным очагом инфекции [8].

В настоящее время имеет место выраженный рост и распространенность заболеваемости микоплазменной инфекцией, в 2012–2013 годах в Москве и Московской области за-

регистрирован ряд вспышек микоплазменной инфекции, выявлено 99 заболевших детей [9, 10]. По данным нашего стационара, доля респираторного микоплазмоза в структуре острых респираторных заболеваний возросла за 4 года с 10,9% до 27,4%. В 2013 году были зафиксированы вспышки респираторного микоплазмоза в трех районах Воронежской области.

Цель исследования

Изучить особенности течения микоплазменных пневмоний при вспышках и спорадических заболеваниях.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 55 детей с микоплазменной пневмонией из очага инфекции и 90 детей с различными формами респираторного микоплазмоза при спорадической заболеваемости, поступившие в стационар за последние три года. Всем детям проводилось общеклиническое исследование, биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки. Этиология заболевания подтверждалась методом ПЦР – выявление ДНК микоплазмы в мазках из зева и носа, цитоскопией мазков из зева и носа, серологическими методами: определением IgM и IgG к хламидиям и микоплазме (savyon diagnostics версия M1262-01E 09-07/09). Исследование проводилось при госпитализации на 8,6±1,7 день заболевания, при этом у 65,5% при первичном обследовании специфические антитела не обнаруживались, при повторном исследовании крови на 12,0±2,4 день у всех пациентов определялись IgM

к *M. pneumoniae*. Статистический анализ проводился с помощью лицензионных программных средств Microsoft Word, Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

В октябре 2013 года в одной из школ Воронежской области зафиксирована вспышка микоплазменной инфекции. На прилегающей к школе территории имел место резкий скачок заболеваемости детей острыми респираторными инфекциями, о чем свидетельствует рост вызовов участкового педиатра на дом. На отдельных участках их количество увеличилось на 73,5%. В стационар направлялись дети с локальными аускультативными изменениями со стороны легких, не отвечающие на проводимую терапию полусинтетическими пенициллинами и цефалоспоридами и с очаговыми инфилтративными изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки. Поступление детей в стационар имело групповой характер, за сутки госпитализировалось до 10 человек, в течение 8 дней поступило 81,2% всех пациентов с лабораторно подтвержденной микоплазменной пневмонией (рис. 1). Среди них количество мальчиков и девочек было одинаковым. Пневмонии встречались во всех возрастных группах, но наиболее часто – среди детей среднего школьного звена, 58,1% (32). В начале заболевания у 30,9% (17) детей отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр. У трети больных температура в начале болезни и на всем ее протяжении также не превышала субфебрильных значений. У остальных детей имело место постепенное нарастание температуры

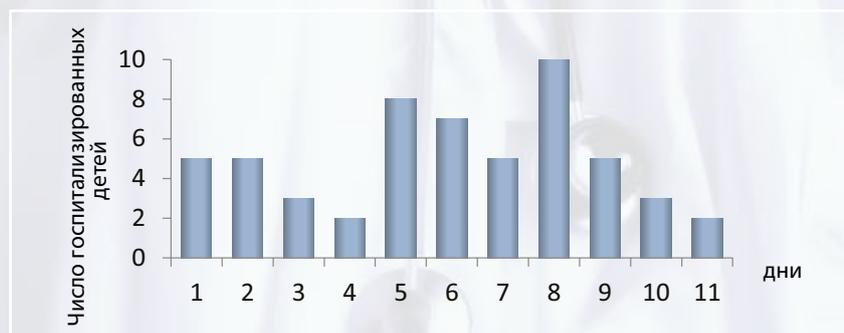


Рисунок 1. Динамика госпитализации детей с микоплазменной пневмонией из очага респираторного микоплазмоза

в течение $4 \pm 0,9$ дней, от субфебрилитета до гипертермических цифр. В среднем лихорадка сохранялась $7,04 \pm 2,8$ дней. У одного ребенка пневмония протекала на фоне нормальной температуры в течение всего периода болезни. Явлений токсикоза не отмечалось, интоксикация была умеренно выражена, а у трети детей, даже на фоне гипертермии, самочувствие не страдало. Однако большинство детей с начала заболевания жаловались на быструю утомляемость, нарушение аппетита. У всех пациентов с первого-второго дня болезни регистрировался сухой кашель. У большинства детей (69%) имело место постепенное усиление кашля в виде нарастания частоты и интенсивности, преимущественно кашель возникал в ночные часы, к моменту разгара он носил «коклюшеподобный» характер. У 30,9% пациентов с первых дней кашель был сильным, мучительным, непродуктивным.

Половину заболевших детей (54,5%) беспокоили головные боли, которые преимущественно (72,7%) возникали в первые два дня болезни. У каждого третьего ребенка с головной болью регистрировалась повторная рвота, что не исключает поражения центральной нервной системы при микоплазмозе, но из-за отсутствия менингеального симптомокомплекса и кратковременности клинических проявлений (1–2 дня), люмбальная пункция не проводилась. Катарально-респираторный синдром проявлялся в виде катарального фарингита у 20% (11) детей, ринита – 25,4% (14), ларингита – 30,9%, отита или евстахиита – 27,3% пациентов (15).

К 4–6 дню заболевания у детей выявлялись аускультативные изменения в легких, у 54,5% было ослабление дыхания, у 78,2% выслушивалась крепитация или влажные мелкопузырчатые хрипы. Явлений дыхательной недостаточности у наблюдаемых детей не было, бронхообструктивный синдром также не диагностировался. При анализе рентгенографических данных у одного ребенка выявлен очаговый процесс, поражение одного сегмента легкого было у 33,7%, наиболее часто встречались полисегментарные пневмонии – 52,1%, инфильтративные изменения доли легкого выявлялись у 10,6% детей, у одного ребенка развился плеврит на фоне полисегментарной пневмонии.

Из внелегочных проявлений респираторного микоплазмоза отмечались миалгии – 11,0% (6), артралгии – 20% (11), у 34,4% (19) отмечены нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта в первые дни болезни: гастрит – 9% (5), энтерит – 20% (11), явления гастроэнтерита – 5,4% (3). Результат комплексного обследования на энтеропатогенные бактериальные и вирусные агенты был отрицательным.

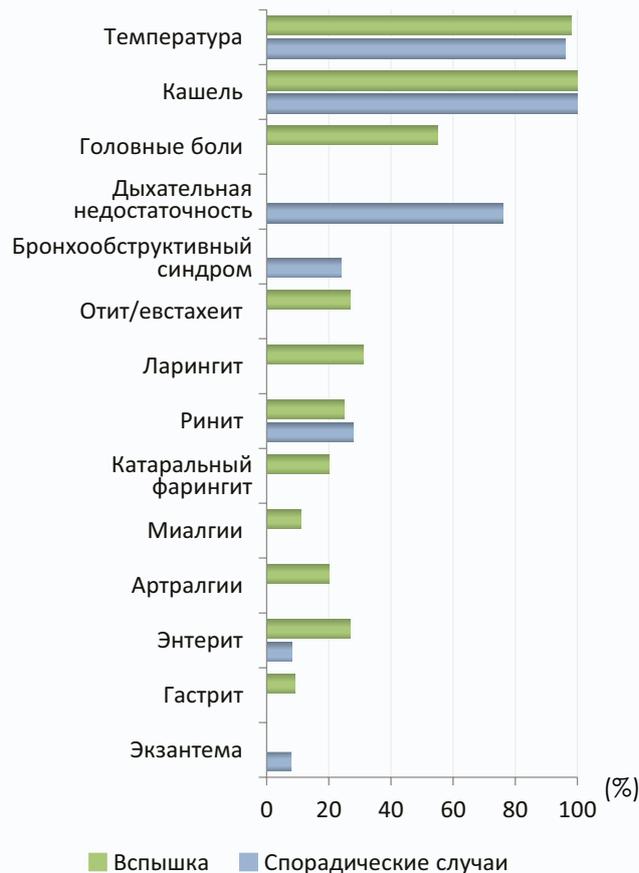


Рисунок 2. Клинические проявления респираторного микоплазмоза при вспышечной и спорадической заболеваемости

Со стороны периферической крови умеренный лейкоцитоз (до $13,1 \times 10^9/\text{л}$) регистрировался только у 7,2% (4) детей, у остальных количество лейкоцитов соответствовало возрастной норме, но у всех больных отмечен резкий сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительное ускорение СОЭ – максимально до 44 мм/ч. Основные биохимические показатели крови не были изменены, у 65,4% (36) детей имело место 2–3-кратное повышение уровня С-реактивного белка относительно нормы.

Клиническое и рентгенологическое выздоровление наступало на $12,7 \pm 2,5$ день пребывания в стационаре. У 9% (5) детей разрешение пневмонии затягивалось до $19,2 \pm 1,7$ дней.

Проведен анализ спорадических случаев респираторного микоплазмоза у 90 госпитализированных детей. Заболевание

протекало в форме пневмонии у 27,8% (25) детей. Среди них мальчиков и девочек было 60 и 40% соответственно. Наиболее часто микоплазменную пневмонию переносили дети школьного возраста, младший школьный возраст – 32%, дети среднего звена – 28%. Дети первого года жизни и в возрасте от года до трех лет составили по 8%, от 3 до 7 лет – 20%. Наиболее выраженная сезонность отмечалась в 2012/13 годах – 55% детей с респираторным микоплазмозом госпитализированы в октябре-сентябре, в то время как на другие месяцы пришлось не более 7,5% детей. В 2014 году отмечалось расширение сезона, респираторный микоплазмоз с одинаковой частотой встречался в осеннее и зимнее время – по 35%.

Дети с микоплазменной пневмонией госпитализировались на $6,24 \pm 2,3$ день болезни. У всех детей имело место повы-

шение температуры тела: у 56% – до гипертермических цифр, у 32% – в пределах фебрильных цифр, субфебрилитет был у 8% детей, у одного ребенка заболевание протекало на фоне нормальной температуры. Продолжительность лихорадки составила $7,95 \pm 3,1$ сутки. Катаральный синдром встречался у 28% и проявлялся в виде ринита. У половины пациентов (52%) в дебюте заболевания начинался сухой кашель, который к $5,8 \pm 2,1$ дню становился влажным, продуктивным. У 44% с первого дня болезни формировался влажный, продуктивный кашель, который сохранялся в течение $8,3 \pm 3,2$ дней. У большинства детей при поступлении отмечались клинические проявления дыхательной недостаточности: у 68% (17) – первой степени, у 8% (2) – второй степени. У 24% (6) детей диагностированы явления бронхообструкции.

При поступлении только у одного ребенка не было аускультативных изменений со стороны легких, у остальных детей регистрировались сухие или влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация. Изменения сохранялись в течение $6,76 \pm 4,3$ дней. При проведении рентгенографии органов грудной клетки у 32% детей было сегментарное поражение легких, у 36% – полисегментарная пневмония, у 28% – долевая пневмония, у одного ребенка была полисегментарная плевропневмония.

При сравнении течения микоплазменной пневмонии у детей дошкольного и школьного возраста, была получена достоверная разница только по частоте развития явлений дыхательной недостаточности: 89% – у детей дошкольного возраста и 68,75% – у школьников ($p < 0,05$).

Только у одного ребенка было поражение тонкого кишечника, у двух детей отмечалась пятнисто-папулезная экзантема, при этом аллергологический анамнез у данных детей отягощен не был (рис. 2).

Анализ лабораторных данных показал, что в общем анализе крови у 40% детей выявлен лейкоцитоз, у 76% (19) – отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у всех детей имела место резко повышенная скорость оседания эритроцитов, максимально до 53 мм/ч. В общем анализе мочи у трети детей выявлена транзиторная лейкоцитурия. Выздоровление детей наступало на $13,96 \pm 4,1$ день пребывания в стационаре.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что респираторный микоплазмоз имеет выраженную осенне-зимнюю сезонность. Наиболее часто заболевание развивается у детей школьного возраста, преимущественно среднего звена (11–15 лет). При респираторном микоплазмозе серологическое обследование ме-

тодом ИФА целесообразно проводить не ранее 11–12 дня болезни, так как у 65,5% обследованных детей на первой неделе заболевания специфические антитела класса М выявить не удастся. Для микоплазменной пневмонии не характерен выраженный токсикоз, хотя заболевание преимущественно протекает с фебрильной температурой. Особенностью клинических проявлений микоплазменной пневмонии в описанной нами вспышке является отсутствие бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности, частое развитие внегочных проявлений микоплазмоза. Поступление детей в этот же эпидемический сезон при спорадической заболеваемости показало более тяжелое течение респираторного микоплазмоза с частым развитием при пневмонии обструкции бронхов, дыхательной недостаточности, особенно у дошкольников. При этом внегочные проявления инфекции встречались в 4 раза реже, чем при вспышке в детском коллективе. Проведенный анализ свидетельствует о том, что при вспышечной заболеваемости возможно более детальное изучение всех проявлений болезни. В то же время при обследовании госпитализированных детей при спорадической заболеваемости чаще выявляются наиболее тяжелые клинические синдромы. ■

Список литературы

1. Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Куприна Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. №1. С. 47–50.
2. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection – 3rd. – Philadelphia, 2001. P. 178–182.
3. Кокорева С.П., Трушкина А.В., Разуваев О.А. Оптимизация этиотропной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Детские инфекции. 2013. Т. 12. №4. С. 42–46.
4. Fraaij P.L.A., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C.J., van Adricgem L.N.A., Weber F., Moll H.A., Broekman B., Berger M.Y., van Rijsoort-Vos T., van Belkum A., Schutten M., van Rossum A.M.C. Published: Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the Upper respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study: May 14, 2013. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444.
5. Hauksdottir G.S., Jonsson T., Sigurdardottir V., Love A. Seroepidemiology of Mycoplasma pneumonia infections in Iceland // Scan. J. Epidemiol. 1998. 30 (2): 177–80.
6. Ito I., Ishida T., Osawa M., Arita M., et al. Culturally verified Mycoplasma pneumonia in Japan: a long-term observation from 1979–1999. Epidemiol. Infekt. Dis. 1998. 30 (2): 177–80.
7. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
8. Нагаева Т.А., Фурманова Е.А., Пономарева Д.А. Роль матриксной металлопротеиназы-9 при патологии миндалин и аденоидов у часто болеющих детей. Лечение и профилактика 2015. №1 (13). С. 48–51.
9. Целипанова Е.Е., Россошанская Н.В. Вспышки пневмонии микоплазменной этиологии у детей Московской области. Лечение и профилактика. 2014. №4 (12). С. 64–66.
10. Гадля Д.Д., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Петровская М., Хохлова Т.А., Зубкова И.В. Вспышка микоплазменной инфекции. Фарматека. 2015. №11 (304). С. 63–67.

Впервые опубликовано в журнале «Лечение и профилактика», №4 (16), 2015 г., стр. 6–9.

Если у ребенка снижен аппетит...



Л.И. Омельченко

Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, г. Киев, Украина

Достаточное по качеству и количеству питание – одно из основных условий, обеспечивающих его нормальный рост и развитие.

К сожалению, по данным экспертов ВОЗ, недостаточное несбалансированное питание является ежедневной реальностью для более чем одного миллиарда населения планеты, из которого свыше 500 млн. – дети.

Дефицит питания, это не только результат отсутствия возможности обеспечить ребенка качественными продуктами питания. Могут быть и другие причины неудовлетворительного питания, которое клинически проявляется снижением или отсутствием аппетита, дефицитом массы, отставанием в физическом росте, повышенной утомляемостью и сниженной работоспособностью. Практически любое заболевание у детей сопровождается снижением аппетита, что ведет к недостаточности питания, углублению обменных расстройств, нарушениям энергетического гомеостаза организма и удлинению сроков выздоровления.

Дефицит питания и его проявления могут возникать и у практически здоровых детей, вследствие психического и физического переутомления, высоких психоэмоциональных нагрузок острого или хронического воздействия на организм ребенка различных стрессогенных факторов (переезд, развод родителей, неприятные события в школе, первый класс и младшие группы детских садов).

В этой связи активация метаболических процессов с профилактической и лечебной целью путем использования различных поливитаминных комплексов и анаболиков негормонального

характера, как способ специфической фармакологической коррекции патологических состояний у детей, сопровождающихся снижением аппетита и недостаточным питанием, весьма распространена во всех странах мира.

Новым препаратом такой группы на отечественном рынке стал препарат Триметабол производства Испании. Опыт его применения более 30 лет в странах Западной Европы показал высокую эффективность и практически полное отсутствие отрицательных фармакологических эффектов.

Триметабол – это комплексный препарат. В его состав входят: стимулятор аппетита метопин, который, к тому же, усиливает выделение желудочного сока и секрета поджелудочной железы; DL-карнитина хлорид, обладающий анаболическим действием и улучшающий метаболические процессы в организме. L-лизин-незаменимая аминокислота, принимающая участие в процессах ассимиляции и роста, стимулирует митоз клеток и является основой биосинтеза белков, а также комплекс витаминов группы (В₁, В₆, В₁₂), выполняющих роль коферментов в метаболизме липидов, белков и углеводов на клеточном уровне.

Такой состав определяет мно-

гоплановое влияние препарата на обмен веществ, рост и развитие ребенка, обуславливает широкие показания к применению Триметабола в педиатрической практике.

В 2005 году в детских клиниках нашего института было проведено исследование эффективности и безопасности препарата Триметабол у детей раннего и старшего возраста с различными соматическими заболеваниями, а также у детей младшего школьного возраста II-й группы здоровья с пограничными состояниями, сопровождающимися дисметаболическими сдвигами и нарушением нейровегетативной регуляции в организме.

Включенные в исследование дети раннего возраста были со сниженным аппетитом и показателями массы тела ниже возрастной нормы, 5 из них реконвалесценты после энтероколита, 7 – после острых бронхолегочных заболеваний. Эффективность препарата оценивалась по улучшению аппетита, которое наступало на 4–6-й день. Все дети прибавили в массе тела, причем, чем меньше возраст ребенка, тем прибавка массы в процентном соотношении была более существенной.

В процессе лечения у всех детей к 5–7 дню нормализовался сон. У детей с проявлениями

аллергических высыпаний сыпь исчезла на 3–4 сутки. Обобщая результаты исследования, можно заключить, что применение Триметабола в комплексной терапии детей раннего возраста способствует улучшению аппетита, прибавки в массе тела и сокращению периода реабилитации после перенесенных соматических заболеваний.

Препарат Триметабол был также использован в виде месячного курса у тубинфицированных детей, часто болеющих ОРВИ, страдающих снижением аппетита, плохо прибавляющих в массе тела. Проведенный анализ показал, что после лечения Триметаболом 76,9% детей прибавили в массе от 300,0 до 800,0 г, остальные 22,1% либо не прибавили или прибавка в массе тела за этот период была несущественной, менее 100,0 г.

У всех пациентов отмечалось улучшение настроения, у половины – нормализация сна. У $\frac{2}{3}$ детей значительно уменьшилась утомляемость, что возможно, в определенной мере, связано со способностью Триметабола нормализовать обмен эндогенных аминов и способствовать уменьшению кортико-лимбических дисфункций.

Положительное влияние Триметабола на самочувствие больных, их общее состояние сопровождалось положительной динамикой со стороны показа-

телей общего анализа крови, а именно увеличением содержания гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови.

Оценивая эффективность Триметабола в этой группе пациентов можно отметить, что у всех детей прием препарата сопровождался положительным эффектом, при этом у $\frac{1}{2}$ детей этот эффект был высокий, а у 3-х умеренно выраженный.

Интересные результаты получены при клиническом исследовании эффективности и толерантности препарата Триметабол у практически здоровых детей младшего школьного возраста в период их адаптации к систематическому обучению.

Под влиянием приема Триметабола у всех детей сердечно-сосудистой и нервной систем повышалась работоспособность в процессе обучения в школе, улучшался аппетит, снижалась утомляемость, исчезали жалобы со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. При этом положительное влияние Триметабола на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы подтверждалось данными инструментального обследования, которые свидетельствовали об улучшении гемодинамических процессов и сократительной функции миокарда, что отражало кардиопротекторные свойства препарата.

Такое влияние Триметабола на ферментные системы по-видимому отражает его адаптогенное действие возможно за счет фармакодинамического эффекта витаминов группы В, L-карнитина и лизина. Таким образом, результаты исследования показали, что этот препарат может использоваться у детей младшего школьного возраста для профилактики и коррекции дезадаптационного синдрома, который развивается в период начала систематического обучения в школе и проявляется нарушением вегетативной регуляции органов и систем, нарушениями в системе ПЛЛ/АОЗ, появлением повышенной утомляемости и других клинических эквивалентов этого синдрома.

Кроме этого, учитывая его кардиопротекторное, нейротропное, антиоксидантное действие в качестве адаптогена препарат может быть применен при дезадаптационных синдромах у детей, развивающихся вследствие повышенных психоэмоциональных и физических нагрузок.

Триметабол хорошо переносится, при его приеме у детей не выявлено существенных побочных реакций, что позволяет отнести его к группе высокотолерантных препаратов, которые могут широко применяться в профилактике и лечении нарушений здоровья у детей и значительно улучшают аппетит. ■

Триметабол

Создан специально для детей

Повышает аппетит и оказывает антигипоксическое и антианемическое действие, улучшая рост и физическое развитие

Железодефицитная анемия у детей: причины развития, клиника, диагностика, лечение



Е.И. Юлиш – д.м.н., профессор, Б.И. Кривуцев, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Анемия и анемический синдром – одно из наиболее часто встречающихся патологических состояний в детском возрасте. В эту группу входят различные заболевания и патологические состояния, характеризующиеся уменьшением содержания гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови, что является одним из ведущих факторов, определяющих развитие гипоксии органов и тканей. Причин возникновения анемий множество; для детского же возраста наиболее типична (до 80% от всех анемий) железодефицитная анемия (ЖДА), характеризующаяся истощением запасов железа в организме.

ЖДА – это клинико-гематологический синдром, в основе которого лежит недостаточность обеспечения потребностей эритропоэза железом и связанное с этим нарушение синтеза гемоглобина, что клинически проявляется общеанемическим синдромом и признаками сидеропении.

Согласно данным ВОЗ, дефицит железа среди населения земного шара достигает 60–80%, а ЖДА страдают около 2 млрд. человек. ЖДА наблюдается в 50% детской популяции младшего возраста и более чем у 20% подростков.

В Украине железодефицитной анемией страдают 20–30% женщин детородного возраста и 2–3% детей. Среди детей раннего возраста, проживающих в промышленных зонах, ЖДА встречается в 21–30% случаев.

Железо является одним из основных и важнейших микроэлементов человека. Большая часть его (около 70%) входит в состав гемопротеинов – гемоглобина. Железо содержится и во многих ферментах, участвующих в различных видах метаболизма, – в ксантиноксидазе, никотинамиддениндинуклеотид-дегидрогеназе, аконитазе, локализующихся в митохондриях, в трансферрине и лактоферрине – транспортных формах железа. Депо железа существуют в двух

формах: в виде ферритина (до 70%) и гемосидерина (до 30%). У детей младшего возраста большая часть железа содержится в эритроцитах и меньшая – в мышечной ткани.

Железо не только обеспечивает кислородно-транспортную функцию в гемоглобине, но и служит для нормального функционирования структур головного мозга – при его дефиците нарушается нервно-психическое развитие ребенка. Так, у детей, имевших в анамнезе железодефицитную анемию, в 3–4 года определяются нарушения миелинизации нервных волокон, вследствие чего нарушается передача нервных импульсов от центров головного мозга к органам слуха и зрения.

Выделяют следующие причины, обуславливающие развитие дефицита железа у ребенка.

Недостаток запасов железа в его депо при рождении ребенка. Особенно это касается недоношенных детей, так как депо железа формируется в последние 2–3 недели беременности. Кроме того, в группу риска по развитию ЖДА относятся дети, родившиеся от матерей, страдавших во время беременности анемией; патология плаценты может ухудшить ее транспортные функции по доставке железа плоду.

Недостаток поступления железа с пищей и/или нарушение процессов его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Большая часть железа всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишке, поэтому при воспалительных заболеваниях тонкого кишечника, нарушениях ферментобразующих функций желудка, печени, поджелудочной железы, определяющих процессы всасывания пищевых ингредиентов, в том числе и железа, при синдроме мальабсорбции вероятно развитие дефицита железа. Положение усугубляется тем, что железо входит в состав многих ферментов поджелудочной железы и его дефицит способствует дальнейшему ухудшению процессов адекватного всасывания.

Повышение потребности железа в связи с ростом, процессами созревания и дифференцировки тканей и органов с возрастом ребенка, особенно выраженными во время вытяжения, эндокринной перестройки при становлении менструальной функции у девочек.

Повышенная потеря железа при острых и хронических (язвенных процессах желудочно-кишечного тракта, полипах, глистных инвазиях, нарушениях гемостаза, патологической менструации у девочек) кро-

вотечениях, частых вирусно-бактериальных заболеваниях, вследствие использования инфекционными агентами эндогенного железа для собственного метаболизма.

Прием некоторых медикаментов – нестероидных противовоспалительных препаратов, салицилатов, кумаринов, глюкокортикостероидов, также может привести к потере железа.

Следует отметить, что если у детей первых лет жизни причинами дефицита железа в большей части являются недостаточное депо железа и нерациональное вскармливание (несбалансированная диета, в частности питание исключительно одним молоком, несвоевременные и неадекватные подходы к коррекции питания, введению прикормов), то в старшем возрасте к дефектам питания (вегетарианство, недостаточное употребление мясных продуктов) присоединяется и возрастное повышение потребности в микроэлементе.

Особенности клинических проявлений анемии в первую очередь связаны с причинами и формой – острой или хронической – ее возникновения. Учитывая, что ЖДА формируется как хронический процесс, большинство ее симптомов связаны с сердечно-сосудистыми и газообменными изменениями, как компенсаторными механизмами недостаточности числа и качества эритроцитов. Причем характер и выраженность симптомов зависит от скорости и длительности развития анемии – при ее медленном течении, что свойственно для ЖДА, они развиваются медленно и порой – незаметно. То есть, клинико-гематологическому проявлению ЖДА длительное время предшествует постепенное развитие латентного дефицита железа.

Даже анемия средней тяжести нередко протекает бессимптомно. Ребенок при этом жалуется на быструю утомляемость, слабость, сонливость. Позже появляется одышка и сердцебиение, особенно наблюдаемые при физической нагрузке. С нарастанием анемии ребенок значительно труднее переносит обычные физические нагрузки, а проявления сердечно-сосудистых нарушений отмечаются даже в состоянии покоя.

При анемии средней и тяжелой степени появляются головокружение, головные боли, шум в ушах, возможны обмороки, особенно у старших детей. Отмечается раздражительность, нарушается сон, снижается концентрация внимания, может развиваться гиперчувствительность к холоду, вследствие ухудшения капиллярного кровообращения в коже. С развивающимся шунтированием крови связаны и бледность кожи, и видимых слизистых – слизистых оболочек полости рта, ногтевого ложа, конъюнктивы век, акроцианоз. Обычны для данного состояния снижение аппетита, тошнота, изменение характера и частоты стула. У детей первого года жизни может наблюдаться регресс моторных навыков. У девочек-подростков нарушается менструальный цикл в виде аменореи или обильных кровотечений.

При прогрессировании анемии появляются значительные колебания пульсового давления, систолический шум изгнания над предсердиями. Появляются признаки, специфичные для недостаточности железа: извращенные аппетит (поедание мела, грязи, красок) и обоняние (нравятся резкие запахи бензина, красок, лаков), поедание льда (пагофагия), развиваются глосситы, хейлит, койлонихия (истонченные, исчерченные, ломкие ногти). Нарушается иммуногенез – снижаются функции клеточного звена – дети чаще болеют ОРВИ, что, в свою очередь, усугубляет имеющийся дефицит железа. Ухудшается внимание, память, снижается успеваемость в школе.

Лабораторными критериями ЖДА служат изменения характера эритроцитов – микроцитоз, их гипохромия (цветовой показатель <0,85), норморегенерация. Показательны анизоцитоз, тромбоцитоз, снижение уровня сывороточного железа (менее 13 ммоль/л), повышение или отсутствие изменений общей железо-связывающей способности сыворотки крови (более 85 мкмоль/л – показатель «голодания»), уменьшение насыщения трансферрина (менее 16%) и содержания ферритина в сыворотке (менее 15 мкг/л). При этом в костном мозге наблюдается раздражение красного ростка – одинаковое соотношение «эритроциты/гранулоциты» – 1:1,

недостаточное или полное отсутствие в костном мозге запасов железа и кольцевидных сидеробластов.

Степень снижения концентрации гемоглобина определяет тяжесть ЖДА. Уровень концентрации Hb 110–91 г/л соответствует легкой степени тяжести, 90–71 г/л – средней тяжести, 70–51 г/л – тяжелой степени тяжести ЖДА.

Лабораторными критериями латентного дефицита железа у детей являются:

- ❖ содержание гемоглобина у детей в возрасте до шести лет не ниже 110 г/л и у детей старше 6 лет – не ниже 120 г/л;
- ❖ гематокрит у детей в возрасте до шести лет не ниже 35% и у детей старше 6 лет не ниже 37%;
- ❖ уровень концентрации сывороточного железа ниже 14 мкмоль/л;
- ❖ общая железосвязывающая способность сыворотки выше 63 мкмоль/л;
- ❖ насыщение трансферрина железом – 16–20%;
- ❖ уровень концентрации сывороточного ферритина ниже 20 мг/мл;
- ❖ степень анизоцитоза эритроцитов более 14,5%;
- ❖ средний объем эритроцитов ниже 80 фл;
- ❖ среднее содержание гемоглобина в эритроците в пределах 27–35 нг;
- ❖ средняя концентрация гемоглобина в эритроците в пределах 32–38 г/л.

Всасывание железа происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тощей кишки. В суточном рационе обычно содержится около 5–20 мг железа, а усваивается только около 1–2 мг в сутки. Степень абсорбции железа зависит как от его количества в потребляемой пище, биодоступности, так и от состояния желудочно-кишечного тракта. Легче абсорбируется железо в составе гема (мясные продукты) – 9–22%.

Особенно активно всасывание железа происходит из грудного молока – его биодоступность составляет почти 60%. И хотя содержание железа в грудном молоке всего 1,5 мг в литре,

это достаточно для здорового ребенка на протяжении первого полугодия жизни. Этому способствует особая форма, в которой представлено железо в грудном молоке, – в виде железосодержащего белка лактоферрина, к которому на эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника имеются специфические рецепторы, способствующие адгезии лактоферрина и его более полной утилизации. При этом лактоферрин грудного молока в свою очередь связывает свободное железо в кишечнике, что ограничивает использование микроэлемента условно-патогенной микрофлорой и предупреждает развитие инфекционного процесса. Более того, функциональная активность иммуноглобулина А реализуется только в присутствии лактоферрина.

Лечение ЖДА у детей должно быть комплексным и базироваться на четырех принципах: нормализация режима и питания ребенка, возможная коррекция причины железодефицита, назначение препаратов железа, сопутствующая терапия. При проведении комплекса терапии ЖДА необходимо выполнение следующих условий:

- ❖ назначение препаратов железа (невозможно возместить дефицит железа исключительно диетотерапией);
- ❖ исключение одновременного приема препаратов железа и продуктов питания, лекарственных средств, уменьшающих всасывание железа;
- ❖ препаратами выбора являются железосодержащие средства для орального применения;
- ❖ нецелесообразность одновременного назначения с препаратами железа витамина В₁₂, фолиевой кислоты без специальных показаний;
- ❖ соблюдение адекватности дозы железа и продолжительности терапии степени железодефицита;
- ❖ обязательный контроль эффективности терапии препаратами железа: исследование содержания ретикулоцитов в периферическом русле крови на 10–12-й день от начала лечения и определение concentra-

ции ферритина в сыворотке крови один раз в два месяца.

Детям с ЖДА показаны длительные прогулки на свежем воздухе, нормализация сна, благоприятный психологический климат в семье, профилактика острых респираторных вирусных инфекций, ограничение физической нагрузки. Питание ребенка должно быть сбалансированным, включать продукты, богатые железом, и вещества, усиливающие его всасывание в кишечнике. А для детей первого года жизни в первую очередь необходимо грудное вскармливание. Грудным детям, страдающим ЖДА, необходимо вводить прикорм на 2–4 недели раньше, чем здоровым. Введение мясного прикорма целесообразно начинать в 6 месяцев. Следует отказаться от введения в рацион ребенка таких каш, как манная, рисовая, толокняная, отдавая предпочтение гречневой, ячменной, просяной.

Ежедневная потребность здоровых детей в железе составляет 0,5–1,2 мг в сутки. У детей раннего возраста в связи с быстрыми темпами роста и развития потребность в железе выше. В этот период антенатальные запасы железа быстро истощаются из-за усиленного его потребления из депо: у недоношенных детей к 3-му месяцу, у доношенных – к 5–6-му месяцу жизни, что и определяет дифференцированный подход к коррекции питания и введению прикормов.

Важно ориентироваться не на содержание железа в продуктах питания, а на его форму. Из различных форм железо легче всего усваивается в составе гемоглобина – гемовое железо. Напротив, соли железа усваиваются значительно хуже. Железо в составе гема активно захватывается клетками слизистой кишечника и всасывается в неизменном виде. Процессы всасывания гема в кишечнике не зависят от кислотности среды и активности пищевых ферментов. Железо из злаков, овощей, фруктов всасывается значительно хуже из-за присутствия в них ингибиторов ферроабсорбции, таких как оксалаты, фосфаты, танин и другие. Так, коэффициент усвояемости железа из мясных продуктов, т.е. гемовое железо, достигает 22%, а из фрук-

тов – не более 3%. Вместе с тем мясо, печень и рыба улучшают всасывание железа из фруктов и овощей при одновременном их употреблении. Из продуктов растительного происхождения железо в большом количестве содержится в бобах, кунжуте, морской капусте, пшеничных отрубях, гречке, фисташках, турецком горохе, персиках, овсяных хлопьях, шпинате, лесных орехах.

Степень усвояемости железа из продуктов животного происхождения также зависит от формы железосодержащих соединений. Из печени, где соединения железа представлены в виде ферритина и трансферрина, железо усваивается в значительно меньшем количестве, чем из мясных продуктов, хотя общее содержание железа в печени в 3 раза больше, чем в мясе. Поэтому включение печени в рацион питания для устранения дефицита железа или с профилактической целью не имеет никакого смысла. Таким образом, рацион питания должен быть максимально богат продуктами, в которых железо содержится в виде гема (язык говяжий, мясо кролика, говядина).

Несмотря на высокое содержание железа в некоторых продуктах растительного происхождения, они не могут обеспечить высокую потребность в железе, необходимую для растущего организма, поскольку железо из них всасывается значительно хуже, чем из продуктов животного происхождения. Рекомендации употреблять в больших количествах фруктовые соки, яблоки, гранаты, гречневую крупу и другие продукты в целях восполнения депо железа при ЖДА также нельзя считать обоснованными. Сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет «покрыть» только физиологическую потребность ребенка в железе, но никак не устраняет дефицита железа и должна использоваться в комплексе с препаратами железа при лечении ЖДА. Абсорбцию железа тормозят танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, антацидные препараты, тетрациклины. Аскорбиновая, лимонная, янтарная и яблочная кислоты, фруктоза,

Таблица. Суточные дозы препарата Феррум Лек для профилактики и лечения дефицита железа в организме

Пациенты	Форма препарата	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика дефицита железа
Дети до 1 года	Сироп	2,5–5 мл (25–50 мг железа)		–
Дети 1–12 лет	Сироп	5–10 мл (50–100 мг железа)	2,5–5 мл (25–50 мг железа)	
Дети старше 12 лет, взрослые, кормящие матери	Таблетки жевательные	1–3 табл.		1 табл.
	Сироп	10–30 мл (100–300 мг железа)	5–10 мл (50–100 мг железа)	
Беременные женщины	Таблетки жевательные	2–3 табл.		1 табл.
	Сироп	20–30 мл (200–300 мг железа)	10 мл (100 мг железа)	

цистеин, сорбит, никотинамид усиливают всасывание железа.

В настоящее время общепризнано, что устранить дефицит железа только с помощью диетотерапии невозможно. Это связано с тем, что всасывание железа из пищевых продуктов ограничено – 1,8–2 мг (не более 2,5 мг) железа в сутки – даже при рациональном питании, соответствующем возрасту, и при потреблении достаточного количества продуктов с высоким содержанием железа. Для сравнения: здоровый ребенок в зависимости от возраста теряет за сутки от 0,15 до 0,6 мг железа, девушка во время менструации – 15–50 мг). При приеме современных препаратов железа оно усваивается в 20 раз лучше.

Начинать терапию следует препаратами железа для приема внутрь и только для быстрого достижения эффекта при анемии тяжелой степени; при патологии ЖКТ, сочетающейся с нарушением всасывания; неспецифическом язвенном колите; хроническом энтероколите; при тяжелой непереносимости оральных форм препаратов (тошнота, рвота, диарея), резекции тонкого кишечника и т.д., препараты железа назначают парентерально. К основным препаратам железа, применяемым перорально, относят две группы средств: соединения гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа (Феррум Лек) и соединения двухвалентного железа.

Солевые препараты железа (соединения двухвалентного железа) в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи и с другими лекарствами, что затрудняет абсорбцию железа. Причем на фоне выраженного свободно радикально-

го стресса, возникающего при взаимодействии железа со слизистой кишечника во время его диффузии, усиливается повреждающее действие на слизистую кишечника соединений железа, что проявляется диспепсическими расстройствами, вплоть до некроза слизистой. Препараты двухвалентного железа нельзя запивать чаем, молоком и сочетать их с приемом некоторых медикаментов (тетрациклинов, левомицетина, препаратов кальция, антацидов, пенициллина), поскольку при этом снижается усвояемость железа.

В настоящее время появились препараты железа нового поколения, к которым относятся лекарственные средства, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом трехвалентного железа (Феррум Лек). При назначении пероральных форм следует отдавать предпочтение именно этим, неионным соединениям железа. Эти препараты имеют большую молекулярную массу, что затрудняет их диффузию через мембрану слизистой кишечника. При этом они поступают из кишечника в кровь в результате активного всасывания, без образования свободных радикалов и повреждения слизистой ЖКТ, и их усвоение зависит от запасов железа, что определяет невозможность передозировки препаратов в отличие от солевых соединений железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Поэтому использование препаратов трехвалентного железа (Феррум Лек) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса исключает риск интоксикации свободными ионами железа, проникающими в кровь после насыщения железом. Доказательством этого

служат исследования, проведенные P. Geisser и A. Mueller, которые показали, что при насыщении организма железом его резорбция прекращается по принципу обратной связи. Кроме этого, неионная структура препаратов железа гидроксид-полимальтозного комплекса обеспечивает его стабильность и перенос железа с помощью транспортного белка, предотвращает в организме свободную диффузию ионов железа, т.е. прооксидантные реакции.

Взаимодействия гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа с компонентами пищи и лекарственными препаратами не происходит, что позволяет использовать неионные соединения железа, не нарушая режим питания и терапии сопутствующей патологии. Их применение существенно снижает частоту развития побочных эффектов, обычно наблюдаемых при назначении пероральных препаратов железа (тошнота, рвота, диарея, запоры и др.). Кроме того, у детей раннего возраста большое значение имеет лекарственная форма препарата. В этом возрасте удобно использовать сиропы, что обеспечивает возможность точного дозирования препаратов и не вызывает негативного отношения ребенка.

Наиболее часто при лечении ферропрепаратами двухвалентного железа наблюдаются достаточно серьезные побочные явления: металлический привкус во рту, потемнение эмали зубов, аллергические высыпания на коже, диспепсические нарушения в результате раздражающего действия на слизистую пищеварительного тракта, прежде всего кишечника (жидкий стул, тошнота,

рвота). При применении гидроксид-полимальтозного комплекса железа, в частности препарата Феррум Лек, вышеописанные эффекты не возникают. Гидроксид-полимальтозный комплекс железа можно сразу применять в полной дозе.

При назначении любых препаратов железа необходимо рассчитывать индивидуальную потребность в нем каждого пациента исходя из того, что оптимальная суточная доза элементарного железа составляет 4–6 мг/кг. Среднесуточная доза железа при лечении ЖДА составляет 5 мг/кг. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку объем всасывания железа не увеличивается.

Среди препаратов железа, учитываемая эффективность, переносимость и безопасность, наиболее широко в лечении ЖДА у детей различного возраста используется Феррум Лек, выпускаемый в форме сиропа, жевательных таблеток, раствора для внутримышечного введения (табл.).

Необходимо помнить, что у детей раннего возраста дефицит железа никогда не бывает изолированным и часто сочетается с недостаточностью витаминов С, В₁₂, В₆, РР, А, Е, фолиевой кислоты, цинка, меди и др. Это связано с тем, что алиментарная недостаточность и нарушенное кишечное всасывание, приводящие к дефициту железа, влияют и на насыщаемость данными микронутриентами. Поэтому в комплексную терапию ЖДА необходимо включать поливитаминные препараты.

Об эффективности терапии ЖДА можно судить уже через 7–10 дней по увеличению ретикулоцитов в два раза по сравнению с исходным количеством (так называемый ретикулоцитарный криз). Также оценивается прирост гемоглобина, который должен составлять 10 г/л и более в неделю.

Соответственно, достижение целевого уровня гемоглобина наблюдается в среднем через 3–5 недель от начала терапии в зависимости от тяжести анемии. Однако лечение препаратами железа должно проводиться в достаточных дозах и длительно (не менее 3 месяцев), даже после нормализации уровня гемоглобина, с тем чтобы пополнить запасы железа в депо.

Если же в течение 3–4 недель не наблюдается значимое улучшение показателей гемоглобина, то необходимо решить вопрос об адекватности дозы препарата железа, продолжающейся или неустановленной кровопотере, наличии хронических воспалительных заболеваний или новообразований, сопутствующем дефиците витамина В₁₂, неверном диагнозе, глистной инвазии и других паразитарных инфекциях.

Противопоказаниями к назначению препаратов железа являются:

- ❖ отсутствие лабораторного подтверждения дефицита железа;
- ❖ сидероахрестические анемии;
- ❖ гемолитические анемии;
- ❖ гемосидероз и гемохроматоз;
- ❖ инфекция, вызванная грамотрицательной флорой (энтеробактерии, синегнойная палочка, клебсиелла).

Профилактика ЖДА у детей раннего возраста включает: антенатальную (правильный режим и питание беременной, своевременное выявление и лечение анемии беременной, превентивное назначение препаратов железа женщинам из групп риска по развитию ЖДА); постнатальную (соблюдение гигиенических условий жизни ребенка, длительное грудное вскармливание и своевременное введение прикормов и коррекция питания – овощное пюре с 5,5 месяцев, мясное пюре с 6–7 месяцев) профилактику; адекватный выбор смеси де-

тям, находящимся на искусственном вскармливании (с 2–3 месяцев введение смесей, обогащенных железом – 12 мг/л); недоношенным, детям от многоплодной беременности, родившимся с крупной массой тела, имеющим стремительные темпы прибавки массы и веса, с 3-го месяца до конца первого полугодия рекомендуется профилактический прием препаратов железа в дозе, равной 1/3–1/2 суточной терапевтической дозы элементарного железа (1,0–1,5 мг/кг/сут.); профилактику развития у ребенка рахита, гипотрофии и ОРВИ.

Доза железа, назначаемого с профилактической целью недоношенному ребенку, зависит от ее степени:

- ❖ для детей с массой тела при рождении менее 1000 г – 4 мг/кг/сут.;
- ❖ для детей с массой тела при рождении от 1000 до 1500 г – 3 мг/кг/сут.;
- ❖ для детей с массой тела при рождении от 1500 до 3000 г – 2 мг/кг/сут.

Значимость проблемы ЖДА у детей раннего возраста обусловлена ее большой распространенностью в популяции и частым развитием при различных заболеваниях, что требует постоянной настороженности врачей любых специальностей. Тем не менее на современном этапе в арсенале врача имеется достаточно диагностических и лечебных возможностей для раннего выявления и своевременной коррекции сидеропенических состояний. Гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа Феррум Лек является одним из наиболее эффективных препаратов для профилактики и лечения ЖДА у детей любого возраста. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України», 2014 г., стр. 40–41.

Феррум Лек® Таблетки жевательные, 100 мг, РК-ЛС-5№020516 от 15.05.2014 г до 15.05.2019 г, инструкция по медицинскому применению, приказ №353 от 15.05.2014г

Феррум Лек® Сироп, 50 мг/5мл, РК-ЛС-5№012688 от 11.04.2014 г до 11.04.2019 г, инструкция по медицинскому применению, приказ №259 от 11.04.2014 г

Феррум Лек® Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/2 мл, РК-ЛС-5№015589 от 31.10.2014 г до 31.10.2019 г, инструкция по медицинскому применению, приказ №726 от 31.10.2014 г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

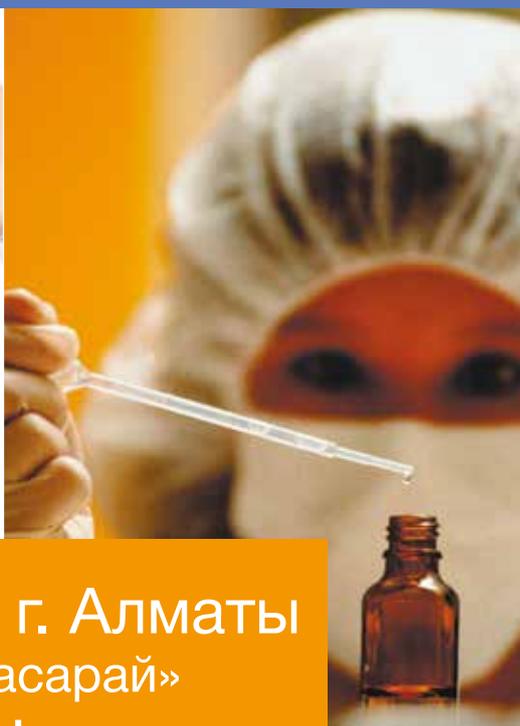
Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Луганского, 96.

Тел.: +7 727 25810 48, факс: +7 727 25810 47.

E-mail: kzsdsz.drugsafety@sandoz.com. 8 800 080 0066 - бесплатный номер дозвона по Казахстану.

IX Международный конгресс – 2016

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



26-27 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

28 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые

Казахстана, России, Украины

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

Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия бронхообструктивного синдрома



Д.Ю. Овсянников – д.м.н., Д.А. Кравчук
Российский университет дружбы народов, г. Москва

В статье представлены современные сведения о бронхообструктивном синдроме у детей, его этиологии и патогенетических механизмах. Приведена характеристика наиболее частых причин бронхиальной обструкции – острого бронхоолита (обструктивного бронхита) и бронхиальной астмы, а также эффективности терапевтических вмешательств при данных заболеваниях с позиций доказательной медицины. Перечислены дифференциально-диагностические критерии бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей. Описаны терапевтические возможности комбинации фенотерола и ипратропия бромида, преимущества небулайзерной терапии при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, дифференциальная диагностика, терапия.

Бронхообструктивный синдром (БОС) – это патофизиологическое понятие, характеризующееся нарушением бронхиальной проходимости у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями. Термин БОС не может быть использован как самостоятельный диагноз, БОС является гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний (табл. 1).

К основным патогенетическим механизмам бронхиальной обструкции относятся:

- ❖ утолщение слизистой оболочки бронхов в результате

воспалительного отека и инфильтрации;

- ❖ гиперсекреция и изменение реологических свойств бронхиального секрета с образованием слизистых пробок (обтурация, основной механизм бронхиальной обструкции при бронхоолите);
- ❖ спазм гладкой мускулатуры бронхов (значимость этого компонента увеличивается с возрастом ребенка и при повторных эпизодах бронхиальной обструкции);
- ❖ ремоделирование (фиброз)

подслизистого слоя (необратимый компонент бронхиальной обструкции при хронических заболеваниях);

- ❖ вздутие легких, усиливающее обструкцию из-за сдавления воздухоносных путей.

Данные механизмы в различной степени выражены у детей разного возраста с разными заболеваниями [1].

Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание (в англоязычной литературе данный симптомокомплекс получил название

Таблица 1. Заболевания, протекающие с БОС у детей

Острые заболевания	Хронические заболевания
Острый обструктивный бронхит/острый бронхоолит	Бронхиальная астма
Аспирация инородных тел (острая фаза)	Бронхолегочная дисплазия
Гельминтозы (аскаридоз, токсокароз, легочная фаза)	Бронхоэктатическая болезнь
	Аспирационный бронхит
	Муковисцидоз
	Облитерирующий бронхоолит
	Врожденные пороки развития бронхов и легких
	Сосудистые аномалии
	Врожденные пороки сердца с легочной гипертензией
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Таблица 2. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести [2]

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт.ст.	Sat O ₂ , %	Оксигенотерапия
Норма	≥80	≥95	–
I	60–79	90–94	Не показана
II	40–59	75–89	Кислород через назальные канюли/маску
III	<40	<75	ИВЛ

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки острого обструктивного бронхита и острого бронхиолита у детей [1]

	Острый обструктивный бронхит	Острый бронхиолит
Возраст	Чаще у детей старше 1 года	Чаще у детей грудного возраста
Бронхообструктивный синдром	С начала заболевания или на 2–3-й день заболевания	На 3–4-й день от начала заболевания
Свистящее дыхание	Выражено	Не всегда
Одышка	Умеренная	Выражена
Тахикардия	Нет	Есть
Аускультативная картина в легких	Свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы	Влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация, диффузное ослабление дыхания

wheezing), вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности. Аускультативно определяются рассеянные влажные мелкопузырчатые хрипы, сухие свистящие хрипы, при бронхиолите – крепитация; перкуторно – коробочный оттенок перкуторного звука, сужение границ сердечной тупости. При проведении рентгенографического исследования грудной клетки определяется вздутие легких. Объективизировать степень дыхательной недостаточности и определить показания для проведения оксигенотерапии позволяет транскутанная пульсоксиметрия, на основании которой определяют степень насыщения крови кислородом (сатурацию, Sat O₂) (табл. 2).

При респираторных инфекциях БОС является проявлением обструктивного бронхита (ООБ) или острого бронхиолита – инфекционно-воспалительного заболевания бронхов, сопровождающегося клинически выраженной обструкцией бронхов. Острый бронхиолит – это вариант острого обструктивного бронхита с

поражением мелких бронхов и бронхиол у детей первых двух лет (наиболее часто – первого полугодия) жизни. Основными этиологическими факторами ООБ/бронхиолита являются респираторные вирусы, чаще респираторно-синцитиальный вирус. Начало заболевания острое с катаральных явлений, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того, как манифестируют симптомы поражения дыхательной системы [3]. Различия в клинической картине ООБ и бронхиолита представлены в таблице 3.

Бронхиальная астма (БА) является самым распространенным хроническим заболеванием легких у детей. В настоящее время БА у детей рассматривают как хроническое аллергическое (атопическое) воспаление дыхательных путей, сопровождающееся повышенной чувствительностью (гиперреактивностью) бронхов и проявляющееся приступами затрудненного дыхания или удушья, возникаю-

щими в результате распространенного сужения бронхов (бронхиальная обструкция), обусловленной бронхоспазмом, повышенной секрецией слизи, отеком слизистой оболочки бронхов. Бронхиальная обструкция у больных астмой обратима спонтанно или под действием лечения [4].

БА вероятна у следующих пациентов:

- ❖ с атопическим дерматитом на первом году жизни;
- ❖ с развитием первого эпизода БОС в возрасте старше 1 года;
- ❖ с высоким уровнем общего/специфических IgE или положительными результатами кожных аллергопроб, эозинофилией периферической крови;
- ❖ имеющих родителей, в меньшей степени других родственников, с атопическими заболеваниями;
- ❖ перенесших три и более эпизода бронхиальной обструкции, в особенности без подъема температуры тела и после контакта с неинфекционными триггерами;
- ❖ с ночным кашлем, кашлем после физической нагрузки;

❖ с частыми ОРЗ, протекающими без повышения температуры тела.

Также необходимо оценивать эффект элиминации и применения β_2 -агонистов, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов (быстрая положительная динамика клинических симптомов бронхиальной обструкции после прекращения контакта с причинно-значимым аллергеном, например, при госпитализации, после применения данных препаратов). Предложен индекс риска развития БА у детей (табл. 4).

Использование данного индекса продемонстрировало высокую достоверность прогноза: 76% детей с позитивным прогностическим индексом БА в возрасте 6–13 лет имели по крайней мере одно обострение БА и, напротив, 95% детей с отрицательным прогностическим индексом не страдали астмой в возрасте старше 6 лет [5].

Общие клинические признаки бронхиальной обструкции включают в себя тахипноэ, экспираторную одышку с участием вспомогательной мускулатуры, шумное свистящее дыхание, вздутие грудной клетки, влажный или приступообразный, спастический кашель. При тяжелой бронхиальной обструкции может быть цианоз и другие симптомы дыхательной недостаточности.

Большим достижением в разработке диагностических критериев БА в детском возрасте явились Международные рекомендации по БА у детей рабочей группы из 44 экспертов из 20 стран PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group. Согласно этому документу, персистирующая БА диагностируется при сочетании БОС со следующими факторами: клиническими проявлениями атопии (экзема, аллергический

ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилией и/или повышенным уровнем общего IgE в крови; специфической IgE-опосредованной сенсibilизацией к пищевым аллергенам в грудном и раннем детском возрасте и к ингаляционным аллергенам в последующем; сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего при сенсibilизации и высоком уровне экспозиции бытовых аллергенов в домашних условиях; наличием БА у родителей [6]. В этой связи необходимо отметить, что эксперты GINA (2011) не считают повышение общего IgE маркером атопии в связи с высокой вариабельностью данного показателя [7].

Ряд клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных признаков делают более вероятной диагностическую гипотезу о том, что БОС у данного пациента не является БА, а является про-

Таблица 4. Индекс риска БА у детей [5]

Более 3 (4) эпизодов свистящих хрипов за последний год	
Один большой критерий У одного из родителей подтвержденный диагноз астмы Атопический дерматит у ребенка Сенсibilизация хотя бы к одному аэроаллергену	или два малых критерия Пищевая аллергия Эозинофилия в крови (>4%) Свистящее дыхание не связано с инфекцией

Таблица 5. Клинические особенности альтернативных диагнозов у детей с БОС (адапт.) [9]

Особенности	Возможный диагноз
Симптомы присутствуют с рождения	Муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, врожденные пороки развития, бронхолегочная дисплазия
Повторные пневмонии	Муковисцидоз, нейромышечные нарушения, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния
Тяжелый синусит	Иммунодефицитные состояния, первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз
Персистирующий влажный кашель	Муковисцидоз, бронхоэктазы, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицитные состояния
Тошнота, рвота	Гастроэзофагеальный рефлюкс (\pm аспирация)
Дисфагия	Нарушение глотания (\pm аспирация)
Головокружение, слабость, звон в ушах	Гипервентиляционный синдром/панические атаки
Инспираторный стрidor	Болезни трахеи или гортани
Изменение голоса или плача	Болезни гортани
Пальцы в виде «барабанных палочек»	Бронхоэктазы, муковисцидоз
Локальные или персистирующие рентгенологические изменения	Врожденные пороки развития, муковисцидоз, инородное тело, бронхоэктазы, туберкулез, облитерирующий бронхит

Таблица 6. Рекомендации AAP и SIGN по лечению острого бронхолита [11, 12]

	AAP	SIGN
Ингаляционный альбутерол (сальбутамол)	Нет	Нет
Ингаляционный адреналин	Нет	Нет
Ингаляционный ипратропия бромид	Нет	Нет
Системные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционные кортикостероиды	Нет	Нет
Ингаляционный рибавирин	Не для повседневного применения	Нет
Антибиотики	Нет	Нет
Кислород	Да, когда Sat O ₂ <90%	Да, когда Sat O ₂ <92%
Дыхательная физиотерапия	Нет	Нет
Поверхностная назальная аспирация	Да	Да
Добавление жидкости	Да, если кормление затруднено	Да, если кормление затруднено

явлением других заболеваний (табл. 1). К этим признакам относятся следующие:

- ❖ начало симптомов с рождения;
- ❖ искусственная вентиляция легких, респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде;
- ❖ неврологическая дисфункция;
- ❖ отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами;
- ❖ свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой, затруднение глотания и/или рвота;
- ❖ диарея;
- ❖ плохая прибавка массы тела;
- ❖ длительная оксигенотерапия;
- ❖ деформация пальцев рук («барабанные палочки», «часовые стекла»);
- ❖ шумы в сердце;
- ❖ стрidor;
- ❖ локальные физикальные и рентгенологические изменения в легких;
- ❖ цианоз;
- ❖ необратимость обструкции дыхательных путей по результатам исследования функции внешнего дыхания;
- ❖ персистирующие рентгенологические изменения.

Таким образом, при БОС, про-

текающем с рецидивами, ребенок нуждается в углубленном обследовании для уточнения диагноза. До недавнего времени в России, наряду с термином «острый обструктивный бронхит» (ООб), использовался термин «рецидивирующий обструктивный бронхит» (РОБ) (в соответствии с классификацией бронхолегочных заболеваний у детей 1995 г.). Пересмотр данной классификации 2009 г. исключил данный диагноз в связи с тем, что под маской РОБ часто протекает БА и другие хронические болезни, требующие своевременной диагностики [8].

В таблице 5 представлены клинические особенности пациентов с альтернативными относительно БА диагнозами респираторных заболеваний. Перечисленные признаки обычно отсутствуют у детей с БА.

Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания. Так, не существует доказательств эффективности бронходилататоров и глюкокортикостероидов у пациентов с острым бронхолитом (как ингаляционных, так и пероральных) [10]. Необходимо отметить, что со-

гласно международным рекомендациям – Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегальной сети обмена рекомендациями (SIGN) – в отношении большинства других, широко используемых вмешательств, при остром бронхолите не получено данных о том, что они снижают тяжесть, длительность заболевания, сокращают сроки госпитализации и влияют на исход. В этой связи данные вмешательства не рекомендуются (табл. 6). Не было получено данных и об эффективности гипертонического раствора NaCl у пациентов с бронхолитом.

Лечение БА базируется на «трех китах» – ограничении контакта с аллергенами (в комплексе элиминационных мероприятий), терапии обострения заболевания и базисной контролирующей противовоспалительной терапии. Для лечения БА у детей используются такие же классы препаратов, как и у взрослых. Однако применение существующих препаратов у детей связано с определенными ограничениями. В большой степени эти особенности относятся к средствам доставки ингаляционных препаратов в дыхательные пути.

У детей использование дозированных аэрозольных ингаляторов с бронхолитическими препаратами нередко затруднено в связи с возрастными особенностями, тя-

жестью состояния, что оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, ответную реакцию. Дозирующие аэрозольные ингаляторы требуют точной техники, которой не всегда способны овладеть не только дети, но и взрослые.

В период обострения меньшая координация требуется при использовании спейсера. У детей в возрасте 5 лет и младше для введения ингаляционных лекарственных средств рекомендовано использование спейсера с лицевой маской. Этот метод более прост, чем использование дозирующего аэрозольного ингалятора, однако для него характерна вариабельность поступления лекарственного препарата в зависимости от используемого устройства. Небулайзеры не в такой степени, как другие средства доставки, требуют координации действий или сотрудничества пациента и поэтому являются рекомендованными устройствами для введения β_2 -агонистов/М-холинолитиков, а также будесонида, кромоглициевой кислоты у детей младшего возраста. Предпочтение отдается компрессионным и мембранным небулайзерам (в ультразвуковых не достигается необходимая экспозиция препаратов, разрушаются некоторые лекарственные препараты).

Преимуществами небулайзеров, в отличие от других средств доставки, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля. К клиническим преимуществам небулайзерной терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных условиях (в последнем случае уменьша-

ется вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата.

Для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости у больных астмой используются β_2 -агонисты (формотерол, сальбутамол, фенотерол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид), метилксантины. Ведущими механизмами обратимой бронхиальной обструкции у детей с астмой являются спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки. Последний механизм является ведущим у детей младшего возраста. Вместе с тем влияние бронхолитических препаратов на указанные механизмы бронхиальной обструкции различно. Так, β_2 -агонисты и эуфиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм, а М-холинолитики – на отек слизистой оболочки. Данная неоднородность действия разных бронхолитических препаратов связана с распределением адренергических рецепторов и М-холинорецепторов в респираторном тракте. В бронхах мелкого калибра, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Данными обстоятельствами объясняются необходимость, эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей.

Начало заболевания острое с катаральных явлений, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того, как манифестируют симптомы поражения дыхательной системы.

Применение ипратропия бромида в лечении детей с острой астмой в отделении неотложной помощи в комбинации с β_2 -агонистами улучшает функцию дыхания, уменьшает время выполнения и число небулайзерных ингаляций, сокращает частоту последующих обращений. В обзорном исследовании у детей до 2-летнего возраста не был доказан достоверный эффект от аэрозоля антихолинергического препарата, но был эффект от использования комбинации ипратропия бромида и β_2 -агониста [13]. В систематическом обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших детей с бронхиальной астмой в возрасте 18 мес. – 17 лет, было показано, что при тяжелых приступах заболевания применение нескольких ингаляций ипратропия бромида в сочетании с β_2 -агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ₁ и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия β_2 -агонистом. У детей с легкими и среднетяжелыми приступами данная терапия также улучшала показатели респираторной функции [14]. В связи с этим ингаляция ипратропия бромида рекомендуется у детей с обострением астмы, в особенности при отсутствии положительного эффекта после начального использования ингаляционных β_2 -агонистов.

Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания.

Согласно рекомендациям GINA (2011) и Российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида является препаратом выбора в терапии обострений, хорошо зарекомендовавшим себя у детей любого возраста [4, 7]. При одновременном

применении двух активных веществ расширение бронхов происходит путем реализации двумя разными фармакологическими механизмами: ипратропия бромид (М-холинолитик), действие которого преимущественно направлено на проксимальные отделы дыхательных путей, и фенотерол (селективный β_2 -агонист), действующий в дистальных отделах дыхательных путей. Для достижения бронхолитического действия при использовании данной комбинации требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении комбинации фенотерола и ипратропия бромида

выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 мин.) и характеризуется продолжительностью действия до 8 ч. Использование данного препарата позволяет снизить дозы монокомпонентов (β_2 -агонисты) [15].

На данный момент существуют две фармацевтические формы этого лекарственного средства – дозированный аэрозольный ингалятор и раствор для ингаляций. Наличие различных форм доставки препарата позволяет использовать его в различных возрастных группах, начиная с первого года жизни. Небольшая доза фенотерола в сочетании с антихолинергическим препаратом обеспечивает высокую эффективность и низкую частоту

побочных эффектов. Раствор данного многокомпонентного препарата (фенотерол и ипратропия бромид) используется для ингаляций через небулайзер у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки или 50 мкг фенотерола на кг массы тела в один прием (но не более 0,5 мл), детям старше 6 лет – 10–20 капель до 4 раз в сутки. Рекомендуются доза разводится физиологическим раствором.

Использование фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромида способствует быстрому купированию приступа, восстановлению показателей пиковой скорости выдоха и явному регрессу клинических симптомов обострения астмы у детей.* ■

Список литературы

1. Овсянников Д.Ю. Острый бронхолит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75–84.
2. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина. Под ред. А.П. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 2: 658–668.
3. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия, 2014; 93 (3): 34–40.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет, 2013; 184.
5. Castro-Rodriguez J.A. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162: 1403–1406.
6. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 1: 60–68.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: РРО, 2012; 108.
8. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: РРО, 2009; 18.
9. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010; 528.
10. Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхолит: от эмпиризма до научных доказательств. Лечащий врач. 2011; 6: 36–42.
11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics, 2006; 118: 1774–93.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [Internet] Available from www.sign.ac.uk [cited January 16, 2009].
13. Callahan S., Canny G., Lcvison H. Efficacy of frequent nebulised ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. Pediatr. 1995; 126: 639–645.
14. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and β_2 -agonists in the initial management of acute paediatric asthma. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date 2000; primary sources Medline, Embase, Cinahl, hand searches of bibliographies of references, and contact with pharmaceutical companies for details of unpublished trials and personal contacts.
15. Малахов А.Б., Желудкова В.П., Макарова С.А. и др. Эффективность небулайзерной терапии обострений бронхиальной астмы у детей на догоспитальном этапе. Пульмонология, 2000; 4: 67–72.

* По применению у детей препаратов Беродуал раствор и Беродуал Н следуйте утвержденной инструкции в РК (см. в приложении).

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №1, 2015 г., стр. 22–26.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ в Республике Казахстан

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 бромида 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 суспендированных 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

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Терапевтический эффект комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида достигается за счет местного действия в дыхательных путях. Фармакодинамика бронходилатации не связана с фармакокинетикой активных компонентов препарата.

После ингаляции в дыхательных путях осаждается от 10 до 39% дозы. Часть дозы, осаждающаяся в легких, быстро достигает кровотока (в течение нескольких минут), а количество действующего вещества, остающегося в ротовой части, попадает внутрь постепенно через ЖКТ. Таким образом, системное воздействие определяется как пероральной, так и легкой биодоступностью.

Нет подтвержденных данных о том, что фармакокинетика двух компонентов в комбинации отличается от фармакокинетики каждого компонента по отдельности.

Фенотерола гидробромид

Попавшая внутрь часть препарата большей частью метаболизируется с образованием сульфат-конъюгатов. Абсолютная биодоступность после приема внутрь низкая, около 1,5%. После

ингаляции через дозированный ингалятор БЕРОДУАЛ Н примерно 1% вдыхаемой дозы выделяется в виде свободного фенотерола в моче за 24 часа. Согласно этим данным, общая системная биодоступность вдыхаемых доз фенотерола гидробромида составляет 7%. Связь с белками плазмы крови – около 40%. Общий клиренс фенотерола составляет 1,8 л/мин., а почечный клиренс – 0,27 л/мин. Фенотерол и его метаболиты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Общая экскреция с мочой за 48 часов – 39% дозы, через ЖКТ – 40,2% дозы.

Ипратропия бромид

Совокупная почечная экскреция ипратропия бромида за сутки – от 3 до 13% дозы. Общая системная биодоступность – от 7 до 28%. Связь с белками плазмы крови – менее 20%. Ипратропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Терминальный период полувыведения – около 1,6 ч. Общий клиренс – 2,3 л/мин., почечный клиренс – 0,9 л/мин. Совокупная почечная экскреция за 6 дней – 3,2%, через ЖКТ – 69,4%. Период полувыведения составляет 3,6 ч. Связывание основных метаболитов в моче с мускариновым рецептором весьма незначительно.

Фармакодинамика

БЕРОДУАЛ Н – комбинированный препарат, состоящий из двух бронходилатирующих компонентов: ипратропия бромид (оказывающий антихолинергическое действие) и фенотерола гидробромид (бета₂-адреномиметик).

Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония и обладает антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропий тормозит рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, противодействуя эффекту ацетилхолина – нейромедиатора, высвобождающегося из блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, возникающее при взаимодействии ацетилхолина с мускариновыми рецепторами в гладкой мускулатуре бронхов. Высвобождение Ca²⁺ медируется системой вторичных сообщений, состоящей из IP₃ (инозитола трифосфат) и DAG (дицилглицерол).

Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, локализованным действием, а не системным.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного действия на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид оказывает прямое симпатомиметическое действие, избирательно стимулируя бета₂-адренорецепторы в терапевтических дозах. При более высоких дозах он способен стимулировать бета₁-адренорецепторы. Связывание с бета₂-адренорецепторами активирует аденилатциклазу при участии стимулирующего G_s-белка.

Повышенный уровень циклического АМФ активирует протеинкиназу А, которая затем фосфорилирует белки-мишени в гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию легкой цепи миозинкиназы, ингибированию гидролиза фосфоинозиотида и открытию активируемых кальцием калиевых каналов.

Фенотерол гидробромид расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и предотвра-

щает развитие бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после применения фенотерол ингибирует высвобождение бронхоконстрикторных и провоспалительных медиаторов из тучных клеток. Применение доз фенотерола (0,6 мг) увеличивает мукоцилиарный клиренс.

При использовании более высоких доз наблюдаются метаболические эффекты: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия, которая обусловлена повышенным потреблением ионов K⁺ скелетной мускулатурой. Бета-адренергические воздействия на сердце, такие как увеличение частоты и силы сердечных сокращений являются следствием влияния фенотерола на сосуды, стимуляции бета₂-адренорецепторов миокарда и, при использовании доз, превышающих терапевтические, бета₁-адренорецепторов. Как и при использовании других бета-адренергических препаратов отмечалось удлинение интервала QT при использовании высоких доз.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом воздействия бета-агонистов является тремор. В отличие от воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, системное воздействие бета-агонистов на скелетную мускулатуру приводит к развитию устойчивости.

При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола, бронходилатирующий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Два активных вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект в отношении мускулатуры бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется очень низкая доза бета-адренергического компонента, что облегчает индивидуальное дозирование препарата и способствует минимизации нежелательных реакций.

При остром бронхоспазме препарат БЕРОДУАЛ Н эффективен сразу после введения и, следовательно, также подходит для лечения острых эпизодов бронхоспазма.

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 инга-

ляционных 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.

Для успешного лечения пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля (см. инструкцию по использованию).

Инструкция по использованию

Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон, снимите защитный колпачок и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

Каждый раз при использовании дозированного аэрозоля необходимо соблюдать следующие правила:

1. Снять защитный колпачок.
1. (Если ингалятор не используется более трех дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллона до появления облака аэрозоля).
2. Сделать медленный, полный выдох.
3. Удерживая баллон (как показано на рис. 1), плотно обхватить губами мундштук. Стрелка и основание баллона должны быть направлены вверх.



(Рисунок 1)

4. Производя максимально глубокий вдох, одновременно нажать на дно баллона до высвобождения одной ингаляционной дозы. Задержать дыхание на несколько секунд, затем вынуть мундштук изо рта и медленно выдохнуть. Повторить те же действия для получения второй ингаляционной дозы.

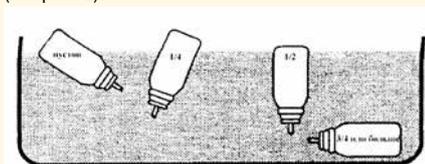
5. Надеть защитный колпачок.

Баллон непрозрачен, поэтому степень его заполнения определить невозможно. Ингалятор рассчитан на 200 ингаляционных доз. После использования всех доз в баллоне все еще может содержаться небольшое количество раствора. Тем не менее, следует заменить ингалятор, так как иначе можно не получить необходимую лечебную дозу.

Приблизительное количество препарата в ингаляторе можно проверить следующим образом:

- встряхните баллон для того, чтобы определить, осталась ли в нем какая-либо жидкость.

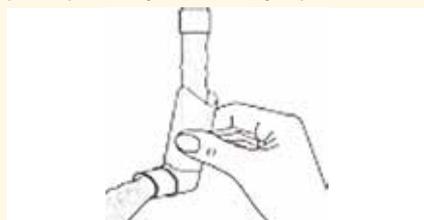
- извлеките баллон из пластмассового мундштука и поместите баллон в сосуд с водой. Количество содержимого в баллоне может быть определено по его положению в воде (см. рис. 2).



(Рисунок 2)

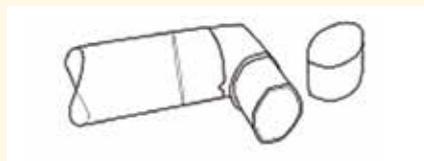
Проводить очистку ингалятора не менее одного раза в неделю.

Важно содержать мундштук ингалятора в чистоте, чтобы предотвратить накопление препарата, препятствующее выходу спрея.



(Рисунок 3)

Для очистки ингалятора сначала снимите пылезащитную крышку, а затем баллон с ингалятора. Промойте ингалятор под струей теплой воды, пока все остатки лекарственного средства и/или загрязнений не будут удалены.



(Рисунок 4)

После очистки встряхните ингалятор и оставьте его высушиваться на воздухе без использования какого-либо нагревательного устройства.

После того, как мундштук будет высушен, вставьте баллон в ингалятор и наденьте пылезащитный колпачок.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: пластмассовый мундштук разработан специально для дозированного аэрозоля БЕРОДУАЛ Н и служит для обеспечения постоянного получения надлежащего количества лекарственного препарата. Запрещается использовать мундштук с любыми другими дозированными аэрозолями. Также нельзя использовать дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н с любым другим мундштуком, отличным от поставляемого совместно с продуктом.

Содержимое баллона находится под давлением. Баллон нельзя вскрывать и подвергать нагреванию выше 50°C.

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 ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$)

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 фенотеролу 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, теofilлин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, подающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теofilлина) 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.

С осторожностью назначать лекарственные препараты, содержащие агонисты бета₂-адренорецепторов, пациентам, получавшим ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты, так как эти препараты способны усиливать действие бета₂-адренорецепторов.

Ингаляции 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 анафилаксии.

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: мириаза, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида 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 миотическими 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 (напр. 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 глюкокортикоид-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 немедицинским 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 реакций 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 бромида 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 бромида и фенотерола гидробромида, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромида и ипратропия бромида 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 транс-

портным 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.

Метаболический ацидоз и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано.

Возможные симптомы передозировки ипратропия бромида (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 вкладываются 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

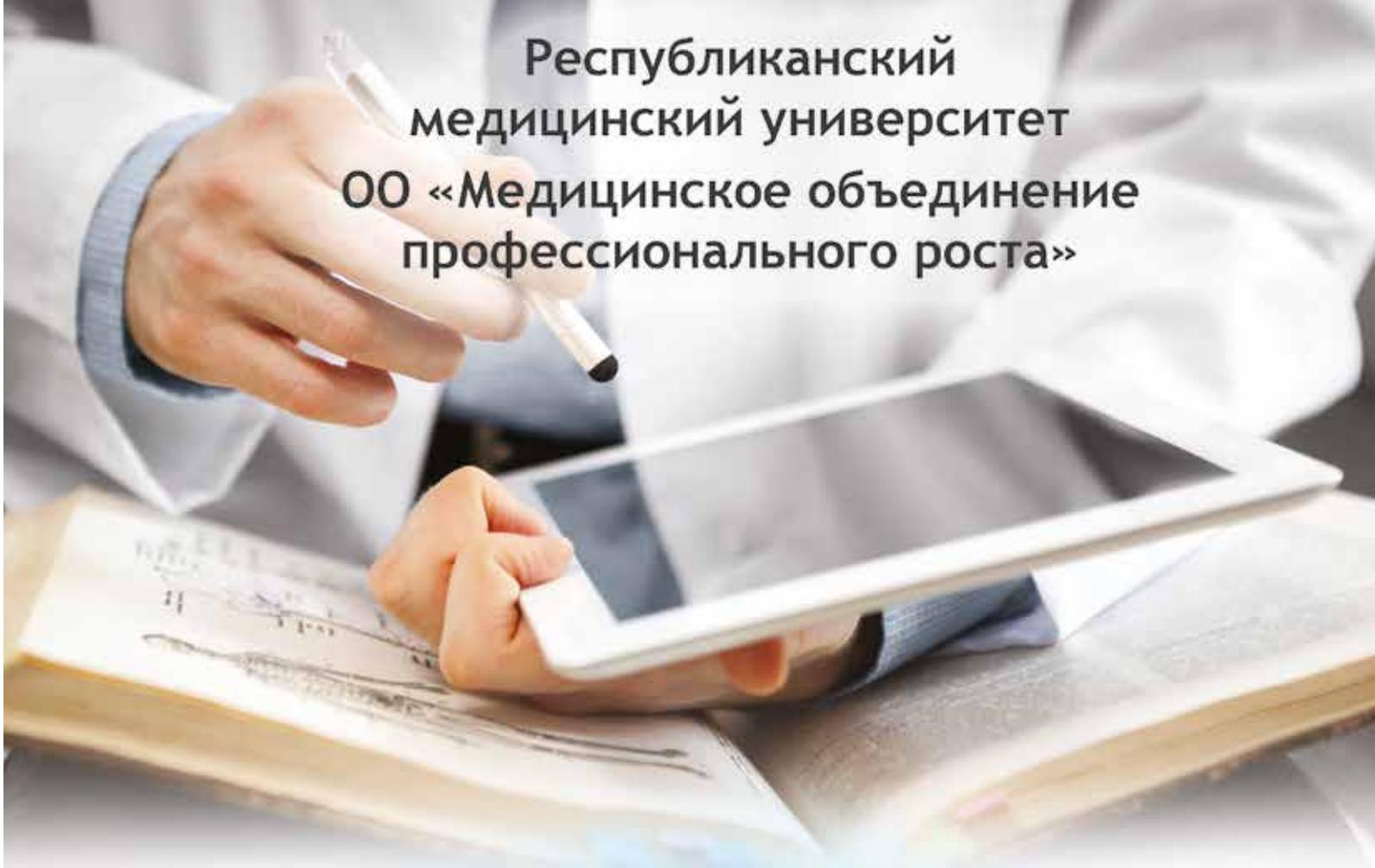
Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая, 52

Бизнес центр «Innova Tower», 7-й этаж

тел.: + 7 (727) 250-00-77

факс: +7 (727) 244-51-77

e-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com



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**

Недоношенность связана с ослаблением нервных связей между разными участками мозга

Психоневрологические осложнения, которые достаточно часто наблюдаются у недоношенных детей, могут быть следствием недостаточного развития связей между нейронами головного мозга. Правильность этой гипотезы ученые из США подтвердили экспериментально.

Исследователи из медицинского колледжа при университете Вашингтона в городе Сент-Луис (Washington University School of Medicine in St. Louis) считают, что многочисленные нарушения неврологического и психиатрического свойства, характерные для недоношенных детей, возникают из-за плохой коммуникации различных участков мозга.

Под такими нарушениями подразумеваются трудности с концентрацией внимания, общение со сверстниками и учителями/воспитателями, а также расстройства в психоэмоциональной сфере.

Ученые из Сент-Луиса, используя метод функциональной магнитно-резонансной томографии, провели исследование активности головного мозга 58 доношенных детей и 76 младенцев, которые родились не менее чем за 10 недель до ожидаемого срока.

Обследование доношенных детей проводилось на 2-3-й день жизни, а недоношенным детям процедура ФМРТ проводилась несколько недель спустя после их появления на свет – за 2-3 дня до предполагаемой даты родов у их матерей.

Ученые обнаружили, что активность связей между различными участками мозга была менее выраженной у недоношенных детей.

Исследование продолжается: запланировано проведение ФМРТ этим группам детей после достижения возраста 2; 5 и 10 лет.

Это исследование может представлять немалую практическую ценность для детских невропатологов и психиатров, поскольку в настоящее время в США 1 из 9 новорожденных появляется на свет до срока

medstrana.com

Хронический стресс, переживаемый матерями, связан с риском развития детского кариеса

Уровень специфических биомаркеров стресса в крови матерей прямо коррелирует с риском развития кариозных поражений зубов у их детей в дошкольном возрасте. Возможно, материнский стресс влияет на продолжительность грудного вскармливания, а также на частоту посещений детского стоматолога.

Британские и американские ученые обнаружили связь между уровнем аллостатической нагрузки на организм матери и риском развития кариеса у потомства.

Сотрудники Лондонского королевского колледжа (King's College London) и университета штата Вашингтон (University of Washington) изучали 716 пар мать-ребенок.

Возраст детей варьировал в пределах от 2-х до 6 лет, а возраст матерей – в пределах от 24-х до 36 лет.

Лабораторный анализ образцов крови женщин и обследование детей показали, что наличие у женщин 2-х и более маркеров стресса было связано с повышением заболеваемости кариесом у потомства.

В качестве биомаркеров аллостатической нагрузки использовались показатели уровня триглицеридов, холестерина, глюкозы плазмы крови, С-реактивного белка и другие.

Среди детей женщин, у которых не было выявлено маркеров стресса, заболеваемость кариесом составляла 27,9%, в то время как среди детей, матери которых переживали хронический стресс, этот показатель был равен 44,2%.

Дополнительный опрос участниц исследования выявил, что женщины, у которых в крови было 1 и более маркеров стресса, чаще переводили детей на искусственное вскармливание почти сразу же после их появления на свет.

Между тем, вид вскармливания малышей был связан с риском развития у них кариеса в дошкольном возрасте.

Среди детей, переведенных в первые дни жизни на искусственное вскармливание, заболеваемость кариесом в дошкольном возрасте составляла 62,9%, в то время как среди детей, находившихся на грудном вскармливании, этот показатель был равен 37,1%.



Энтерожермина®

здоровый животик
спокойный сон



для лечения
и профилактики
дисбиоза

SANOFI



* детям с грудного возраста

Энтерожермина®

для лечения и профилактики дисбиоза

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО:

Споры *Bacillus clausii* - устойчивых к различным химиотерапевтическим препаратам и антибиотикам - 2 миллиарда.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- комплексная терапия для восстановления кишечной микрофлоры при её изменении в результате проведения антибактериальной терапии;
- комплексная терапия при острой диарее из-за бактериальной или вирусной желудочно-кишечной инфекции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Детям (включая грудной возраст): 1-2 флакона в день;
Взрослым: 2-3 флакона в день.

Продолжительность применения препарата при острой диарее 3-5 дней. При лечении и профилактике нарушений микробной флоры кишечника и последующей диареи принимают во время антибиотикотерапии, а также после лечения как минимум 1 неделю.

Для приема внутрь
Не вводить инъекционно



ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Реакции гиперчувствительности (сыпь и крапивница).

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Приём данного лекарственного препарата НЕ ПРОТИВОПОКАЗАН во время беременности и в период лактации. Препарат НЕ ВЛИЯЕТ на способность управлять транспортным средством или движущимися механизмами.

Необходимо встряхнуть флакон перед применением.

Условия отпуска: БЕЗ РЕЦЕПТА.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Адрес производителя:
ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013,
г. Алматы, ул. Фурманова 187 «Б»
телефон: 8-727-244-50-96
факс: 8-727-258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com

SANOFI 

Заключение №117 от 28.08.2015 до 03.03.2019
Номер, дата и дата истечения регистрации:
РК-ЛС-5№020383 от 03.03.2014 г. Годен до 03.03.2019 г.



Нарушение мозгового кровообращения у новорожденных – результат внутриутробной патологии

Нарушение мозгового кровообращения у ребенка во время родов может нанести его здоровью непоправимый вред, даже если вся предшествующая беременность проходила без осложнений – это является причиной беспокойства множества будущих матерей. Однако в ходе нового исследования ученые из Медицинского центра Университета Лойолы (Loyola University Medical Center), США, выявили, что материнская тревога, касающаяся протекания родового процесса, не имеет под собой никаких объективных оснований, так как большинство случаев нарушения кровообращения головного мозга у ребенка во время родов является результатом не неправильной тактики медицинского персонала, а следствием перенесенных роженицей во время беременности инфекционных заболеваний и анемий. Результаты работы представлены онлайн в «Journal of Perinatology».

Известно, что от 1 до 3 младенцев из 1000 доношенных новорожденных имеют признаки энцефалопатии (обобщающий термин для патологий головного мозга, характеризующихся нарушением уровня сознания, судорогами, затруднением дыхания и снижением рефлексов). Менее чем у 1% детей отмечают статическую энцефалопатию, или детский церебральный паралич, развивающийся из-за повреждения центральной нервной системы. В ходе предыдущих исследований ученые пришли к выводу, что только 8–14,5% всех энцефалопатий являются следствием нарушений мозгового кровообращения во время родов, тем не менее именно эта патология является основной причиной обвинений, высказываемых в адрес акушеров.

В ходе данной работы ученые под руководством доктора Джонатана Мураскаса (Jonathan Muraskas) проанализировали медицинскую документацию о 32 срочных родах, завершившихся рождением детей, у которых в последующем диагностирован детский церебральный паралич и умственная отсталость, включая 18 случаев беременности с хориоамнионитами (бактериальное инфицирование амниотической жидкости или плодных оболочек) и 14 – с тяжелой анемией плода. Обе патологии – трудно диагностируемые до момента родов. Основываясь на представленных документах, ученые констатировали, что показатели газов пуповинной крови у новорожденных соответствовали норме,

однако у них имелись небольшие повреждения вещества головного мозга, что указывает на то, что нарушения возникли еще до родов. Исследователи подчеркнули, что организм детей просто не мог самостоятельно справиться с инфекционным поражением или анемией.



Тяжелые случаи хориоамнионита или анемии могут препятствовать адекватному кровоснабжению головного мозга и других жизненно важных органов. При таких условиях даже лучшие реанимационные усилия не могут предотвратить развитие серьезных повреждений и органных недостаточностей. Авторы данного исследования отметили, что представленная медицинская документация позволяет утверждать, что во всех случаях реанимационные мероприятия выполнялись в необходимом объеме. Д. Мураскас подчеркнул, что очень часто при обсуждении профессиональной ответственности делается акцент именно на 2 последних часах из 7000 ч беременности. Однако к наиболее разрушительным результатам, несмотря на соответствующий акушерско-неонатальный уход, приводят такие патологии, как хориоамнионит или фетальная анемия.

Muraskas J.K., Kelly A.F., Nash M.S. et al. (2016) The role of fetal inflammatory response syndrome and fetal anemia in nonpreventable term neonatal encephalopathy. J. Perinatol., January 21 [Epub ahead of print].

Scutti S. (2016) Baby delivery often not the cause when brain damage occurs following healthy pregnancy. Medicaldaily, January 26 (<http://www.medicaldaily.com/newborns-brain-damage-delivery-room-370962>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Депрессия родителей влияет на школьные успехи детей

Дети, чьи родители страдают депрессией, хуже учатся в школе. К таким выводам пришли исследователи из Школы общественного здоровья при Университете Дрекселя (Drexel University School of Public Health).

Группа ученых под руководством Брайана Ли (Brian Lee) проанализировала данные о 1,1 млн детей, родившихся в Швеции в период с 1984 по 1994 год. У 3% матерей и 2% отцов была диагностирована депрессия в тот период, когда их дети учились в школе. Дети родителей, страдавших депрессией, учились хуже, чем те школьники, у родителей которых это заболевание не было диагностировано.



Люди с депрессией гораздо чаще страдают от болей в спине. Об этом сообщили ученые из Университета Сиднея (University of Sydney), которые проанализировали результаты 11 исследований, в которых приняли участие более 23 тысяч человек.

Ранее уже было показано, что у детей, чьи родители страдали депрессией, чаще возникали поведенческие проблемы и наблюдались нарушения развития мозга.

Хорошо известно, что депрессия ухудшает качество жизни пациента, однако гораздо есть меньше данных о том, как это состояние влияет на здоровье близких и родных, общающихся с пациентами с депрессией, отмечают авторы. Они также подчеркивают, что полученные ими данные свидетельствуют о том, что назначение родителям соответствующей терапии поможет справиться с проблемами школьной успеваемости детей.

Источник:

*Parents' depression may affect kids' school performance
Children perform worse in school when their parents are
diagnosed with depression, suggests a study from Sweden.*

Reuters

Препараты для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности снижают плотность костной ткани

Для лечения распространенного среди детей нейродегенеративного заболевания – синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – специалисты обоснованно назначают поведенческую терапию и прием лекарственных препаратов. Однако в ходе нового исследования ученые из Института хирургических исследований Армии США (U.S. Army Institute of Surgical Research) выявили наличие взаимосвязи между снижением плотности костной ткани и применением таких препаратов, что позволило им говорить о потенциальной угрозе, которую может нести медикаментозное лечение по поводу СДВГ для развития костей. Результаты данной работы представлены ее руководителем, доктором Джессикой Риверой (Jessica Rivera).

Согласно данным, представленным специалистами из Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), в 2011 г. только в США СДВГ диагностирован у 6,4 млн детей. У них отмечали проблемы с вниманием и поведением, выраженность которых не уменьшалась по мере взросления. Симптомы СДВГ также могут включать в себя забывчивость, мечтательность, суетливость и невнимательность. Причины развития данной патологии остаются до конца не изученными, несмотря на проведенные многочисленные исследования. Известно, что важную роль в этиологии СДВГ играют генетические факторы, а также, по предположению некоторых специалистов, воздействие окружающей среды, повреждения головного мозга, а также курение и употребление алкоголя матерью во время беременности.

Ученые из CDC отметили, что в 2011 г. 3,5 млн детей принимали лекарственные препараты для лечения СДВГ, что на 28% больше, чем в 2007 г. В ходе данной работы исследователи изучали, как такие назначения могут влиять на состояние костно-мышечного аппарата. Основными препаратами были метилфенидат, дексметилфенидат, декстро-амфетамин, атомoksetин и лисдекс-амфетамин. Оказалось, что у детей, принимающих указанные препараты, отмечена более низкая минеральная плотность бедренной кости, шейки бедренной кости и позвонков в поясничном отделе позвоночника по сравнению с теми, кому не назначали медикаментозного лечения. Кроме того, у 25% детей, принимающих препараты, возникали признаки остеопении, которая характеризуется снижением костной пиковой массы.

Несмотря на то, что нет данных, что остеопения, появившаяся в детском возрасте, может в дальнейшем привести к развитию остеопороза, низкая плотность костной ткани у детей все же имеет долгосрочные последствия и может способствовать замедлению их роста.

*Ellis M. (2016) ADHD medication and low bone density: are kids at risk?
Medical News Today, Mar. 03
(<http://www.medicalnewstoday.com/articles/307389.php>).*

Юлия Котикович

цетиризин

ЗОДАК ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ



ДЕТСТВО ДОЛЖНО БЫТЬ ЯРКИМ

Состав:
Капли: 20 мл препарата содержат активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 0,200 г.

Показания к применению:
Купирование симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита; купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы.

Способ применения и дозы:
Капли 10 мг/мл, 20 мл:
Дети в возрасте 2 – 6 лет: 2,5 мг дважды в сутки (5 капель два раза в сутки).
Дети в возрасте 6 – 12 лет: 5 мг дважды в сутки (10 капель два раза в сутки).
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (20 капель).

Побочные действия:
утомляемость, головокружение, головная боль, сухость во рту, боли в животе, тошнота, диарея, сонливость, слабость, фарингит, ринит.
Редко: реакции гиперчувствительности, крапивница, агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница, судороги, нарушения движений, тахикардия, нарушение функции печени, увеличение содержания билирубина и активности печеночных ферментов (указанные побочные действия транзиторны и исчезали после отмены препарата), отек, увеличение массы тела.
Очень редко: анафилактический шок, тромбоцитопения, возбуждение, тик, нарушение вкуса, обмороки, тремор, дистония, дискинезия, парестезии, нарушение аккомодации, снижение зрения, зуд, сыпь, ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема, дизурия, энурез, астения.

Перед назначением и применением препарата внимательно изучите инструкцию по применению

РК-ЛС-5-№ 004167 от 20.07.2011 действительно до 20.07.2016

Противопоказания:
Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, производным гидроксизина или пиперазина; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); беременность, период лактации, детский возраст до 2 лет.

Лекарственные взаимодействия:
При сочетании глипизидом, диазепамом, азитромицином, теофиллином, кетоконазолом, эритромицином и псевдоэфедрином неблагоприятных клинически значимых взаимодействий не выявили.

Особые указания:
В терапевтических дозах клинически значимых взаимодействий со спиртом не продемонстрировано (при уровне спирта в крови 0,5 г/л). Тем не менее, при одновременном приеме алкоголя необходимо соблюдать осторожность.
Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пациентам с эпилепсией и риском развития судорог.
Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: Рекомендуется соблюдать осторожность людям, деятельность которых связана с повышенными требованиями к вниманию и быстрым реакциям (водители, машинисты, обслуживание механизмов, работы на высоте и т.п.). Также им нельзя превышать установленную врачом дозу.

Условия отпуска из аптек:
По рецепту

www.sanofi.kz . ТОО «Санofi-авентис Казахстан».
г.Алматы, ул.Фурманова, 187Б . Тел/Факс: +7 727 244 50 96

SANOFI

Витрумишки® ГАММИ

- жевательные
Мармеладки
Витамины, минералы
+ пребиотик.

В СОСТАВЕ ТОЛЬКО НАТУРАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ – ЭКСТРАКТЫ ФРУКТОВ И ЯГОД, ФРУКТОВЫЙ СОК И ПЕКТИН.

**11 ВИТАМИНОВ, 2 МИНЕРАЛА
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ, ИММУНИТЕТА
И ИНТЕЛЛЕКТА РЕБЕНКА.**

**БЕЗ ИСКУССТВЕННЫХ
КРАСИТЕЛЕЙ, САХАРА
И КОНСЕРВАНТОВ.**

ПЕКТИН УЛУЧШАЕТ РАБОТУ
КИШЕЧНИКА И ВЫВОДИТ
ИЗ ОРГАНИЗМА ТОКСИНЫ
И ТЯЖЁЛЫЕ МЕТАЛЛЫ.

Биологически активная добавка к пище,
не является лекарственным средством.

