

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**VIII съезд
детских врачей
Республики Казахстан**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Ветряная оспа у детей**

**Синдром поликистозных
яичников: позиция
педиатра**

**Бронхиальная астма
у детей – лечение
и профилактика**

**Современные
тенденции в лечении
железодефицитной
анемии у детей**



№16 (77), 2016

Педиатрия





СПОСОБСТВУЕТ ОЧИЩЕНИЮ ОРГАНИЗМА!
ЭНТЕРОСГЕЛЬ[®]
 ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ

PK LC-SN019687 от 19.02.2013 г.

Для всей семьи!

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Острые кишечные инфекции любого генеза в составе комплексной терапии
- Диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз
- Острые и хронические интоксикации
- Острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в том числе, лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжёлых металлов
- Гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией, в составе комплексной терапии
- Пищевая и лекарственная аллергия
- Вирусные гепатиты и хроническая почечная недостаточность



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дети от 0 до 1 года	0,5 ч. л. 6 раз в сутки
Дети от 1 до 5 лет	1 ч. л. 3 раза в сутки
Дети от 5 до 14 лет	1 д. л. 3 раза в сутки
Взрослые	1 ст. л. 3 раза в сутки

Энтеросгель® принимают внутрь за 1-2 часа до или после еды или приема других лекарств, запивая водой. Курс лечения при острых отравлениях - 3-5 суток, а при хронических интоксикациях и аллергических состояниях - 2-3 недели.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ

СОЛИ ТЯЖЕЛЫХ
МЕТАЛЛОВ

БАКТЕРИИ

ТОКСИЧЕСКИЕ
ВЕЩЕСТВА

ТОКСИНЫ

ПИЩЕВЫЕ
АЛЛЕРГЕНЫ

АЛКОГОЛЬ

ЯДЫ



**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
 ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ И НАЛИЧИЕ В АПТЕКАХ - НА САЙТЕ WWW.BIOSFERA.KZ**

Особые указания

Информируйте врача о появлении у вас любых, в том числе не упомянутых в данной инструкции нежелательных реакций и ощущений, а также об изменении лабораторных показателей на фоне терапии. Энтеросгель® не противопоказан при беременности и лактации.

Влияния Энтеросгеля® на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами не выявлено.

Побочные действия

Возможны тошнота, запор, появление чувства отвращения к препарату

при тяжелой почечной или печёночной недостаточности

Противопоказания

- индивидуальная непереносимость препарата
- атония кишечника
- кишечная непроходимость

Условия отпуска из аптек. Без рецепта

Производитель ООО «ТНК СИЛМА». Российская Федерация, 399651, Липецкая область, г. Данков, ул. Зайцева, д. 8.
 Эксклюзивный дистрибьютор в РК
 ТОО «АМАНАТ», 100030 г. Караганда, пр-т Сейфуллина, 107/3,
 тел.: +7 (727) 338-48-14

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 16 (77), 2016
Педиатрия

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
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)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала
«Человек и Лекарство – Казахстан», посвя-
щенный педиатрии.

Совсем недавно в Алматы прошел VIII съезд
детских врачей Республики Казахстан,
на котором с высокой трибуны подводились
итоги, обсуждались острые проблемы и лек-
торы разного ранга отчитывались о высо-
ких достижениях. А их достигнуто немало.
В торжественной обстановке принимал
поздравления выдающийся ученый, внесший
огромный вклад в развитие педиатрической
помощи в стране, К.О. Ормантаев. Подроб-
ный отчет об этом форуме вы можете про-
читать в нашем выпуске.

Проблема антибиотик-ассоциированной диареи поднимается довольно
часто. Вот и мы решили изложить два мнения известных ученых о послед-
ствиях и лечении этого заболевания.

Представляем вашему вниманию клинический протокол: Ветряная оспа у
детей.

Кроме того, в многочисленных статьях рассматриваются клинические
случаи различных заболеваний, которые сложно диагностировать, что
требует немалого опыта врачей. Нередко от взрослых слышишь фразу,
что лучше самим переболеть, чем болеть детям. Надеемся, что наши ста-
тьи помогут врачам верно распознавать диагноз и дарить маленьким па-
циентам счастливое детство.

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Ветряная оспа у детей..... 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

VIII съезд детских врачей Республики Казахстан 14

О детских болезнях – во весь голос..... 22

Антибиотики: мифы и реальность 24

ОБЗОРЫ

Синдром поликистозных яичников: позиция педиатра.
В.М. Делягин, Н.В. Набатникова, А. Уразбагамбетов..... 27

Do 6–8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging? Paul B. Kaplowitz 36

Эффективность цефалоспоринов III поколения цефиксима (супракс) при заболеваниях органов дыхания у детей. Е.В. Серeda, Л.К. Катосова, И.К. Волков..... 40

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Противовирусная активность энисамиума (Амизона®) в отношении вирусов гриппа в дифференцированных нормальных клетках эпителия бронхов человека.
Д. Болъц, С. Пен, М. Муззио, П. Даш, П. Томас, Р. Мехта, В. Маргитич 44

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Современные тенденции в лечении железодефицитной анемии у детей.
В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко 50

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Случай болезни Крона у ребенка с очаговым туберкулезом легких. С.М. Кавтарашвили, С.Н. Борзакова, Л.А. Харитонова, В.А. Аксёнова, М.С. Скопин..... 56

Болезнь Вильсона-Коновалова в практике врача-педиатра.
В.А. Родионов, И.Е. Иванова, М.В. Будылина, И.Н. Егорова, А.В. Контаурова..... 63

Системная склеродермия у детей: два клинических случая. Е.И. Подлианова..... 67

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бронхиальная астма у детей (лечение, профилактика). Часть II, клиническая лекция.
Г.В. Бекетова, И.П. Горячева..... 72

Отчет о применении препарата Аква Марис® для профилактики острых респираторных заболеваний и гриппа среди медицинских работников детской городской поликлиники №118 Южного округа г. Москвы. А.В. Мизгайлов 79

НОВОСТИ 84

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»*



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство: № 14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения: Ветряная оспа у детей

Одобрено
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан от 9 июня 2016 года
Протокол №4

1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

	МКБ-10	МКБ-9
V01	Ветряная оспа	–
V01.0	Ветряная оспа с менингитом	–
V01.1	Ветряная оспа с энцефалитом	–
V01.2	Ветряная оспа с пневмонией	–
V01.8	Ветряная оспа с другими осложнениями	–
V01.9	Ветряная оспа без осложнений	–

4. Дата разработки протокола: 2016 год.

5. Пользователи протокола: врачи общей практики, детские инфекционисты, педиатры, детские хирурги, детские невропатологи.

6. Категория пациентов: дети.

7. 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 (++) когортное или исследование 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.

9. Определение: [1, 2, 5]

Ветряная оспа (Varicella) – это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом из семейства *Herpesviridae*, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией и распространенной везикулезной сыпью.

10. Клиническая классификация: [1, 2]

Классификация ветряной оспы

Тип	Тяжесть	Течение
1. Типичные	легкая; среднетяжелая; тяжелая; Критерии тяжести: • выраженность синдрома интоксикации; • выраженность местных проявлений	1. Гладкое 2. Негладкое • с осложнениями; • с наслоением вторичной инфекции; • с обострением хронических заболеваний
2. Атипичные формы:		
	• Рудиментарная • Буллезная • Геморрагическая • Гангренозная • Генерализованная (висцеральная)	

11. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

1) Диагностические критерии:

Жалобы:

- ❖ повышение температуры;
- ❖ появление высыпаний.

Анамнез:

- ❖ острое начало;
- ❖ контакт с клинически-подтвержденным случаем ветряной оспы за 11–21 дней;
- ❖ сроки появления сыпи на 1–2-й день;
- ❖ редкое наличие продромы;
- ❖ характер сыпи (везикула), трансформация сыпи (пятно-папула-везикула-корочка);
- ❖ толчкообразность подсыпания сыпи 3–4 дня;
- ❖ феномен «ложного полиморфизма»;
- ❖ локализация сыпи – кожа головы, туловища, конечностей и слизистые оболочки;
- ❖ повышение температуры до 37–38°C, сохранение ее весь период высыпаний;
- ❖ наличие слабой интоксикации или ее отсутствие.

Физикальное обследование:

- ❖ умеренно выраженная интоксикация;
- ❖ повышение температуры, иногда температура остается в пределах нормы;
- ❖ появление сыпи в первый день от начала заболевания;
- ❖ сыпь макуло-папуло-везикулезная, корочки на кожных покровах, в том числе на волосистой части головы;
- ❖ везикулы располагаются и на слизистых оболочках;
- ❖ сыпь подсыпает в течение 3–4 дней;
- ❖ «ложный полиморфизм» сыпи: одновременное нахождение всех элементов сыпи.

Неосложненная форма ветряной оспы – заболевание начинается остро с повышения температуры до 37,1–40,0°C, умеренно выраженных проявлений интоксикации с появлением пятнисто-везикулезной сыпи, расположенной на туловище, конечностях, слизистых оболочках ротовой полости и наружных половых органов и обязательно на волосистой части головы. Динамика развития сыпи: вначале она имеет вид пятна, которое через несколько часов превращается в папулу, которая в свою очередь через несколько часов превращается в везикулу. Пузырьки мелкие, 0,2–0,5 см в диаметре, расположены на неинфильтрированном основании, поверхностно, окружены венчиком гиперемии, стенка их напряжена. Везикулы однокамерные. В первые сутки ветряночные везикулы напоминают капельки росы. На вторые сутки прозрачное содержимое мутнеет, через 1–2 дня пузырек подсыхает и превращается в корочку. После отделения корочек остается пигментация или депигментированное пятно, рубец не образуется. Высыпание происходит не одновременно, а толчкообразно в течение 3–4 дней. В результате этого на одном и том же участке кожи находятся элементы на разной стадии развития. Этот признак характеризуется как «ложный полиморфизм».

Рудиментарная форма – развивается у детей с остаточным специфическим иммунитетом или полу-

чивших в инкубационном периоде ветряной оспы иммунный глобулин или свежезамороженную плазму. Характеризуется наиболее легким течением. Сопровождается появлением необильных пятнисто-папулезных высыпаний, которые не всегда развиваются до стадии пузырьков и корочек. Заболевание протекает на фоне нормальной температуры тела и удовлетворительного общего состояния.

Контакт с подтвержденным случаем ветряной оспы за 11–21 дней до появления симптомов заболевания.

Геморрагическая форма – развивается у пациентов с ИДС и/или получавших глюкокортикоидные гормоны и цитостатики по поводу тяжелых фоновых заболеваний. Может встречаться у новорожденных. Заболевание сопровождается выраженной интоксикацией, высокой температурой, полиорганной патологией и выраженным геморрагическим синдромом, который проявляется в виде геморрагического содержимого пузырьков, кровоизлияний в кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки, внутренние органы, кровотечений из носа, желудочно-кишечного тракта, кровохарканья, гематурии.

Висцеральная форма встречается обычно у новорожденных, недоношенных или у детей старшего возраста с выраженным ИДС и/или получавших глюкокортикоидные гормоны и цитостатики. Висцеральная форма ветряной оспы протекает тяжело, сопровождается выраженной и длительной интоксикацией, высокой лихорадкой, обильной сыпью. У всех больных обнаруживаются специфические ветряночные поражения внутренних органов: печени, легких, почек, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, эндокарда, пищеварительного тракта, нервной системы и др.

Гангренозная форма – развивается у пациентов с выраженным ИДС, регистрируется очень редко. Характеризуется выраженной интоксикацией, длительным течением, появлением крупных дряблых пузырей, которые быстро покрываются струпом и зоной некроза. После отпадения струпа обнажаются глубокие язвы, заживление которых замедлено. Нередко заболевание осложняется сепсисом и заканчивается летально.

Буллезная форма – характеризуется выраженными симптомами интоксикации, на этом фоне на коже, наряду с типичными везикулами, появляются большие дряблые пузыри диаметром до 2–3 см с мутным содержимым. При проколе пузырей остаются обширные мокнущие поверхности. После заживления кожи на месте пузырей нередко остаются буроватые пятна.

Опоясывающий герпес – развивается у пациентов, которые в анамнезе перенесли ветряную оспу. Опоясывающий герпес в отличие от ветряной оспы характеризуется наличием сгруппированных пузырьков, расположенных по ходу чувствительных нервов, появлению которых предшествует выраженный болевой синдром.

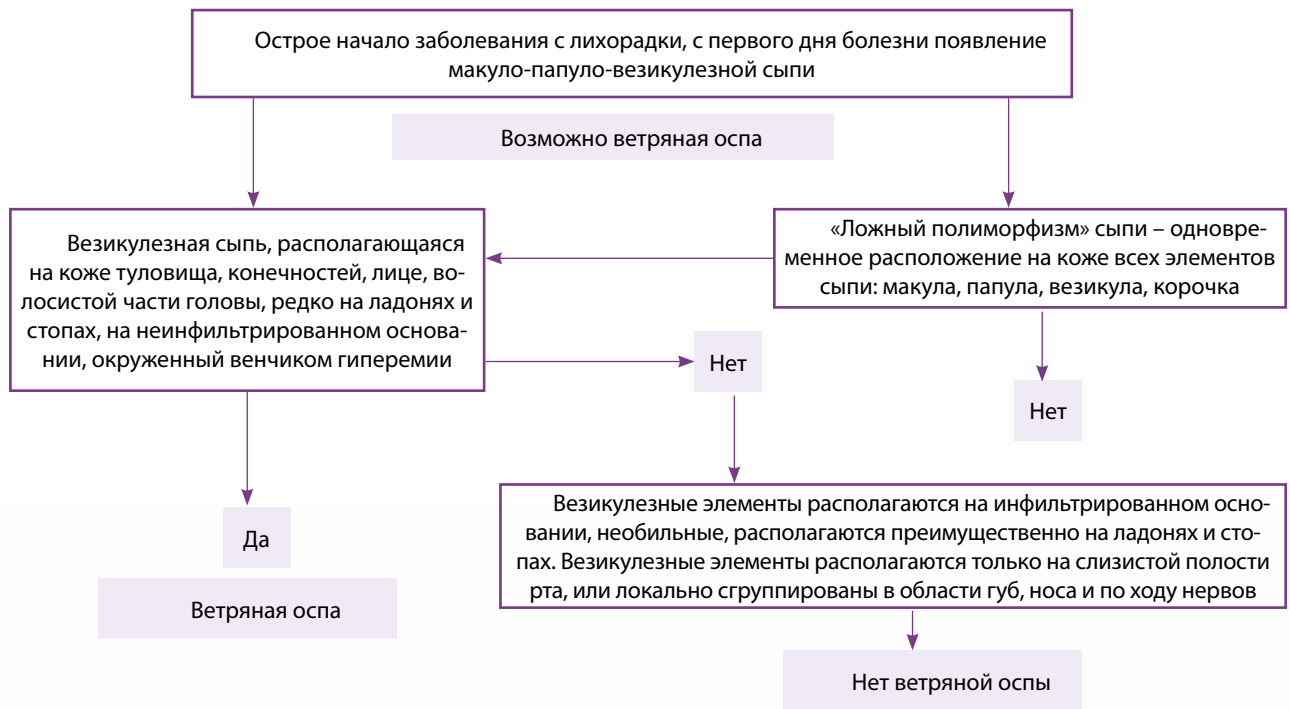
Лабораторные исследования:

ОАК:

- ❖ лейкопения, лимфоцитоз, СОЭ в пределах нормы;
- ❖ в случае развития бактериальных осложнений – лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ.

Инструментальные исследования: не проводятся.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1, 2, 3, 4, 5]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Скарлатина	Наличие симптомов интоксикации, сыпи	Бактериологический анализ из ротоглотки на патогенную флору	Гнойный тонзиллит, мелкоточечная сыпь на гиперемизированном фоне кожи, одномоментность появления сыпи, бледный носогубной треугольник, отсутствие катаральных явлений, «малиновый язык», крупнопластинчатое шелушение кожи пальцев рук и ног, ладоней и подошв
Менингококковая инфекция	Наличие симптомов интоксикации и сыпи	Бактериологический анализ из носоглотки, бактериоскопия крови, элементов сыпи на менингококки. При наличии менингеальных симптомов – бактериологическое исследование ликвора	Геморрагическая «звездчатая» сыпь с некротическим компонентом в центре и тенденцией к слиянию, экхимозы, сильная головная боль, менингеальные симптомы, признаки шока
Корь	Наличие симптомов интоксикации и сыпи	Выявление иммуноглобулинов класса М к вирусу кори	Пятнисто-папулезная сыпь с тенденцией к слиянию – сначала на лице, затем этапно распространяется на туловище и вплоть до дистальных участков конечностей в течение 3 дней
Краснуха	Наличие симптомов интоксикации и сыпи	Определение противокраснушных антител класса М в остром периоде заболевания	Мелкопятнистая быстро проходящая сыпь, слабо выраженный катаральный и интоксикационный синдром, увеличение заднее-шейных и затылочных лимфоузлов, контакт с больным краснухой
Аллергический дерматит	Наличие сыпи	Обследование на аллергены	Полиморфная сыпь: пятнисто-папулезные и уртикарные элементы, сопровождающиеся зудом, без интоксикации, лихорадки, катаральных явлений. Появляются после контакта с потенциальным аллергеном (медикаменты, пищевой продукт и др.)

Энтеровирусная экзантема	Наличие симптомов интоксикации и сыпи	Кровь на РПГА и РСК с энтеровирусным антигеном в начале болезни и через 2–3 недели; Кал на энтеровирусы методом ПЦР	Сыпь локализуется на туловище, лице, редко – на руках, мелкоочечная или мелкая пятнисто-папулезная, иногда – геморагическая. Сыпь сохраняется в течение нескольких часов или в течение нескольких суток и исчезает, не оставляя следа, пигментации. На слизистой полости рта бывает энантема; одним из вариантов энтеровирусной экзантемы является появление везикул на коже кистей, стоп и слизистой оболочки полости рта (рука-нога-рот)
--------------------------	---------------------------------------	---	--

5) Тактика лечения [1, 2]

Немедикаментозное лечение:

Режим:

- ❖ полупостельный (в течение всего периода лихорадки).

Строгая гигиена больного: гигиенический уход за слизистыми оболочками полости рта, глаз, туалет носа.

Диета: стол №13.

Приказ №172 от 31 марта 2011 года. О внесении дополнения в приказ МЗ РК от 07.04.2010 №239. «Карманный справочник по оказанию стационарной помощи детям. Схема 16». Рекомендации по питанию здорового и больного ребенка. Дробное теплое питье. Молочно-растительная диета.

Медикаментозное лечение:

- ❖ для купирования гипертермического синдрома свыше 38,5°C назначается парацетамол 10–15 мг/кг с интервалом не менее 4 часов, не более трех дней внутрь или ректально или ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг не более 3-х раз в сутки внутрь [УД – А];
- ❖ с целью десенсибилизирующей терапии хлоропирамин 1–2 мг/кг в сутки через рот или парентерально, два раза в сутки, в течение 5–7 дней [УД – В];
- ❖ везикулезные элементы смазывают 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого или 1–2% раствором калия перманганата, высыпания на слизистых оболочках обрабатывают водными растворами анилиновых красителей [УД – С].

Перечень основных лекарственных средств:

- ❖ парацетамол;
- или
- ❖ ибупрофен;
- ❖ хлоропирамин.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ❖ 1–2% раствором калия перманганата.

6) Показания для консультации специалистов: не требуется.

7) Профилактические мероприятия [1, 2, 5]:

Неспецифические меры профилактики включают:

- ❖ раннее выявление, изоляция больного в домашних условиях с начала болезни и до 5 суток с момента появления последнего элемента

везикулезной сыпи (от момента заболевания 9 дней);

- ❖ детей, не болевших ветряной оспой, разобщают с 11-го по 21 день с момента контакта с больным;
- ❖ дезинфекция не проводится, достаточно проветривания помещения и влажной уборки.

8) Мониторинг состояния пациента:

- ❖ повторный осмотр участкового врача через 2 дня или раньше, если ребенку стало хуже или он не может пить или сосать грудь, появляется лихорадка свыше 38°C;
- ❖ научить мать, в какой ситуации необходимо срочно вновь обратиться к врачу.

9) Индикаторы эффективности лечения:

- ❖ полное выздоровление;
- ❖ отсутствие эпидемического распространения заболевания.

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

10.1 Показания для плановой госпитализации [1, 2] [УД – В]:

- ❖ контактные дети из закрытых и других медицинских учреждений с 11 по 21 дни контакта (по эпидемиологическим показаниям).

10.2 Показания для экстренной госпитализации [1, 2, 3, 4] [УД – В]:

- ❖ менингит, энцефалит;
- ❖ у детей до 5 лет наличие общих признаков опасности (не может пить или сосать грудь, рвота после каждого приема пищи и питья, судороги в анамнезе данного заболевания и летаргичен или без сознания);
- ❖ тяжелые формы ветряной оспы;
- ❖ любые формы ветряной оспы у детей в возрасте до двух месяцев с температурой 37,5°C и выше.

13. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

1) Диагностические мероприятия: не проводятся.

2) Медикаментозное лечение:

- ❖ при лихорадке свыше 38,5°C – парацетамол 10–15 мг/кг через рот или ректально [УД – А];
- ❖ при судорогах – диазепам 0,5% – 0,2–0,5 мг/кг в/м или ректально [УД – В].

14. Диагностика и лечение на стационарном уровне [1, 2, 3, 4]:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы:

- ❖ повышение температуры;
- ❖ появление сыпи.

Анамнез:

- ❖ острое начало;
- ❖ контакт с клинически-подтвержденным случаем ветряной оспы за 11–21 день;
- ❖ сроки появления сыпи на 1–2-й день;
- ❖ редкое наличие продромы;
- ❖ характер сыпи (везикула), трансформация сыпи (пятно-папула-везикула-корочка);
- ❖ подсыпания сыпи 3–4 дня;
- ❖ феномен «ложного полиморфизма»;
- ❖ локализация сыпи – кожа головы, туловища, конечностей и слизистые оболочки;
- ❖ повышение температуры до 37–38°C, сохранение ее весь период высыпаний;
- ❖ наличие слабой интоксикации или ее отсутствие.

Физикальное обследование:

- ❖ везикулезная сыпь на коже и видимых слизистых оболочках;
- ❖ ложный полиморфизм сыпи;
- ❖ синдром интоксикации.

Лабораторные исследования:

ОАК:

- ❖ лейкопения, лимфоцитоз, нормальное СОЭ;
- ❖ в случае развития бактериальных осложнений: лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ;
- ❖ анализ ликвора (при подозрении на менингит, энцефалит);
- ❖ в спорных случаях применяется метод ИФА на выявление антител класса М к вирусу *Herpes-Zoster*.

Инструментальные исследования:

- ❖ НСГ при осложненном течении ветряной оспы: менингит или энцефалит;
- ❖ МРТ или КТ при энцефалите (по показаниям).

2) Диагностический алгоритм: (смотрите пункт 9, подпункт 2).

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- ❖ ОАК;
- ❖ ОАМ.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ❖ спинномозговая пункция (при подозрении на менингит, энцефалит);
- ❖ в спорных случаях применяется метод ИФА на выявление антител класса М к вирусу *Herpes-Zoster*;
- ❖ НСГ при осложненном течении ветряной оспы: менингит или энцефалит;
- ❖ МРТ или КТ при энцефалите (по показаниям).

5) Тактика лечения:

Немедикаментозное лечение:

Режим:

- ❖ госпитализация в Мельцеровский бокс;
- ❖ гигиена больного: гигиенический уход за слизистыми оболочками полости рта, глаз, туалет носа;
- ❖ диета: стол №13;
- ❖ Приказ 172 от 31 марта 2011 года. О внесении дополнения в приказ МЗ РК от 07.04.2010 №239. «Карманный справочник. Схема 16». Рекомендации по питанию здорового и больного ребенка. Дробное теплое питье. Молочно-растительная диета.

Медикаментозное лечение:

- ❖ везикулезные элементы смазывают 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого или 1–2% раствором калия перманганата, высыпания на слизистых оболочках обрабатывают водными растворами анилиновых красителей [УД – С];
- ❖ с целью десенсибилизирующей терапии хлопропирамин 1–2 мг/кг в сутки через рот или парентерально два раза в сутки в течение 5–7 дней [УД – В];
- ❖ для купирования гипертермического синдрома свыше 38,5°C назначается парацетамол 10–15 мг/кг с интервалом не менее 4 часов внутрь или ректально, не более трех дней или ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг не более 3-х раз в сутки внутрь [УД – А];
- ❖ при тяжелых формах болезни (в том числе с поражением ЦНС) показана противовирусная терапия ацикловиром в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов в/в [УД – В];
- ❖ при осложнениях со стороны центральной нервной системы (энцефалит) – дегидратационная терапия – маннитол 15% из расчета 0,5–1,5 г/кг внутривенно капельно в течение 3–5 дней [УД – В]; фуросемид 1% – 1–3 мг/кг в сутки с интервалом 12 часов в течение 3–5 дней [УД – В], затем ацетазолamid 0,25 г – 8–10 мг/кг в сутки [УД – В], один раз в день по схеме: три дня ежедневно, один день перерыв, до пяти курсов в сочетании с препаратами калия; противовоспалительная и десенсибилизирующая терапия: преднизолон из расчета 1 мг/кг (внутримышечно) – до 5 дней с постепенным уменьшением дозы, по состоянию, при необходимости продолжить лечение преднизолоном через рот из расчета 0,1–0,5 мг/кг [УД – А];
- ❖ при судорогах и энцефалите – фенобарбитал (1–3 мг/кг в сутки) или диазепам
 - 0,5% – по 0,1 мл на кг (0,2–0,5 мг/кг в/м; в/в; ректально) или натрия оксидбутират,
 - 20% раствор – 50–150 мг/кг (разовая доза в/м; в/в) или вальпроевая кислота 10 мг/кг в/в, затем через рот 15–20 мг/кг [УД – С];
- ❖ при отеке головного мозга – оксигенотерапия;

- ❖ с целью дезинтоксикационной терапии внутривенная инфузия из расчета 30–50 мл/кг с включением растворов: 5% или 10% декстрозы (10–15 мл/кг), 0,9% натрия хлорида (10–15 мл/кг);
- ❖ при развитии гангренозной, буллезной и висцеральной форм ветряной оспы и присоединении бактериальных осложнений с иммунозаместительной целью показано внутривенное введение иммуноглобулина человеческого нормального (IgG, IgA, IgM) [УД – С], по 5 мл/кг сутки внутривенно в течение трех дней;
- ❖ при тяжелых формах ветряной оспы и присоединении бактериальных осложнений показано назначение антибиотиков широкого спектра действия согласно международным стандартам: бета-лактамы полусинтетических пенициллинов, аминогликозидов и цефалоспоринов 2-го и 3 поколения в возрастных дозах.

Перечень основных лекарственных средств:

- ❖ парацетамол 200, 500 мг внутрь; ректально 80 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 250 мг; раствор для инъекций 1 г/6,7 мл [УД – А]

Антибактериальные препараты, дозы [1, 2]

Группа	Название препарата	Путь введения	Суточная доза (кратность)	Уровень доказательности
Цефалоспорины	Цефуроксим	Внутрь, в/м, в/в	50–100 мг/кг (2–3) – 5–7 дней	A
	Цефтриаксон	в/м, в/в	50–100 мг/кг (1–2) – 5–7 дней	A
	Цефотаксим	в/м, в/в	50–100 мг/кг (2–4) – 5–7 дней	A
	Цефиксим	внутри	8 мг/кг в сутки – 5–7 дней	
Аминогликозиды	Амикацин	в/м, в/в	10–15 мг/кг (2–3) – 5–7 дней	A
	Гентамицин сульфат	в/м, в/в	3–7 мг/кг (2) – 5–7 дней	A
Пенициллины и полусинтетические пенициллины	Бензилпенициллин натриевая соль	в/м, в/в	100 000–200 000 (3–4) – 7–10 дней	
	Ампициллин/сульбактам	в/м, в/в	150 мг/кг (2–3) – 5–7 дней	A
	Амоксициллин/клавуланат	Внутри, в/в, в/м	25–45 мг/кг – 5–7 дней	
Макролиды	Азитромицин	Per os	1 сут. – 10 мг/кг, далее 5 мг/кг (1) – 4 дня	A

Хирургическое вмешательство: при гнойных осложнениях со стороны кожных покровов.

Другие виды лечения: коррекция и лечение возникших осложнений.

6) Показания для консультации специалистов:

- ❖ консультация невропатолога (при менингите, менингоэнцефалите и при судорожном синдроме);
- ❖ консультация хирурга (при гнойно-некротических осложнениях кожных покровов).

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- ❖ наличие общих признаков опасности у детей в возрасте до 5 лет;

или

- ❖ ибупрофен 100 мг/5 мл, 200 мг, 400 мг, 600 мг внутрь
- ❖ хлоропирамин 25 мг, 20 мг/мл.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ❖ 1–2% раствор калия перманганата;
- ❖ ацикловир 250 мг, 500 мг – для инфузий;
- ❖ декстроза 5%, 10% раствор 200, 400 мл;
- ❖ натрия хлорид 0,9% раствор 200, 400 мл;
- ❖ иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG, IgA, IgM) по 10, 20, 50, 100 мл;
- ❖ преднизолон 30 мг/мл, 25 мг/мл, 0,005;
- ❖ маннитол 15%, 200 и 400 мл;
- ❖ фуросемид 10 мг/мл по 2,0 мл;
- ❖ ацетазоламид 0,25 г;
- ❖ вальпроевая кислота в/в 100 мг/мл, внутрь 150 мг, 300 мг, 5 г/100 мл.
- ❖ фенобарбитал 0,05 и 0,1;
- ❖ диазепам – 0,5% раствор для инъекций по 2 мл;
- ❖ натрия оксибутират – 20%, раствор для инъекций;
- ❖ калия, магния аспаргинат 200 мл, 400 мл.

- ❖ острая дыхательная недостаточность 2–3 степени;
- ❖ острая сердечно-сосудистая недостаточность 2–3 степени;
- ❖ повторные судороги;
- ❖ нарушение сознания;
- ❖ ДВС-синдром.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- ❖ купирование лихорадки и интоксикации;
- ❖ при возникновении осложнений купирование острых клинических проявлений.

9) Дальнейшее ведение:

- ❖ Реконвалесценты ветряной оспы с поражением нервной системы, а также после перенесенной висцеральной формы (поражение сердца,

легких, печени, почек, поджелудочной железы, глаз) подлежат диспансерному наблюдению у соответствующих специалистов, которые определяют программу реабилитации и срок диспансерного наблюдения. Снятие с диспансерного учета после стойкого исчезновения остаточных явлений.

15. Медицинская реабилитация: не требуется.

16. Паллиативная помощь не требуется.

17. Сокращения, использованные в протоколе:

- ВОП – врач общей практики
- a/*Herpes-Zoster* – антитела к возбудителю ветряной оспы
- IgA – иммуноглобулины класса А
- IgG – иммуноглобулины класса G
- IgM – иммуноглобулины класса М
- ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИФА – иммуноферментный анализ
- МЕ – международные единицы
- МКБ – международная классификация болезней
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НСГ – нейросонография
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РПГА – реакция прямая гемагглютинации
- РСК – реакция связывания комплемента
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ЦНС – центральная нервная система
- ИДС – иммунодефицитные состояния

18. Список разработчиков протокола:

- 1) Башева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней, главный внештатный детский инфекционист МЗСР РК.
- 2) Куттыкужанова Галия Габдуллаевна – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры детских инфекционных болезней.
- 3) Эфендиев Имдат Мусаоглы – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии.
- 4) Катарбаев Адыл Каирбекович – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней.
- 5) Оспанова Зарипа Амангелдиевна – ГКП «Городская детская инфекционная больница» Управления

здравоохранения Южно-Казахстанской области, заместитель главного врача по лечебной работе.

- 6) Кенжебаева Сауле Кенжетаявна – ГККП «Городская детская инфекционная больница» Управления здравоохранения города Астаны, заместитель главного врача по лечебной работе.
- 7) Елубаева Алтынай Мукашевна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры неврологии с курсами наркологии и психиатрии.
- 8) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», клинический фармаколог.

19. Конфликт интересов: отсутствует.

20. Список рецензентов: Бегайдарова Розалия Хасановна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедрой детских инфекционных болезней.

21. 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.

22. Список литературы

- 1) Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – Москва. – 2001.
- 2) Симованьян Э.М. Инфекционные болезни у детей. Справочник в вопросах и ответах – Ростов н/Д, 2001. – 512 с.
- 3) Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 416 с.
- 4) Кокорева С.П. Современная комплексная терапия вирусных нейроинфекций у детей / С.П. Кокорева, Н.П. Куприна, О.А. Панина // Детские инфекции, 2007. – Т. 6, №4. – С. 47–53.
- 5) Джесси-Рассел. Ветряная оспа. Книга по требованию // СПб, 2012. – 68 с.
- 6) Карманный справочник по оказанию стационарной помощи детям. – 2015. – С. 133–179.
- 7) Национальный центр экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения. http://www.dari.kz/category/search_prep.
- 8) Казахстанский национальный формуляр. www.knf.kz.
- 9) Британский национальный формуляр. www.bnf.com.
- 10) Под редакцией проф. Л.Е. Зиганшиной «Большой справочник лекарственных средств». – Москва. ГЭ-ОТАР-Медиа. – 2011.
- 11) Библиотека Кохрейна. www.cochrane.com.
- 12) Список основных лекарственных средств ВОЗ. http://www.who.int/features/2015/essential_medicines_list/com.



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

X Международный Конгресс 2017

«Человек и Лекарство – Казахстан»



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

**11 апреля
г. Кызылорда**

**13–14 апреля
г. Караганда**

**19 апреля
г. Уральск**

**21 апреля
г. Актобе**

**26 апреля
г. Усть-
Каменогорск**

**28 апреля
г. Павлодар**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Конгресс-оператор:



VIII съезд детских врачей Республики Казахстан

В Алматы 6–7 октября прошел VIII съезд детских врачей Республики Казахстан, организованный Научным Центром педиатрии и детской хирургии, Общественным объединением «Союз педиатров Казахстана», при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Съезд собрал ведущих специалистов в своей области. Эксперты обсудили актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии: вопросы организации профильных служб педиатрии, современных технологий профилактики, диагностики, лечения детских и подростковых заболеваний.

Открылся съезд приветствием Тамары Дуйсеновой, министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (МЗСР РК), поблагодарившей врачей и пожелавшей участникам «...продуктивного обмена опытом на благо сохранения здоровья детей».

В работе форума приняли участие детские врачи из регионов, ученые, ведущие специалисты разных профилей из Казахстана, России, Израиля, Украины, Узбекистана, США и Нидерландов. Серия докладов посвящена организации профильных служб педиатрии и дает возможность познакомиться с современными технологиями профилактики, диагностики, лечения детских и подростковых заболеваний, положительными результатами отечественных и зарубежных коллег, что в конечном итоге будет способствовать повышению качества оказываемой детям медицинской помощи.

Участники съезда поздравили с 80-летием врача-педиатра, доктора медицинских наук, академика, лауреата Государственной премии Казахстана Камала Ормантаева, который в ответном слове заявил, что «... семейные врачи не могут заменить педиатров, педиатрические факультеты в медицинских вузах

страны должны восстановить, что МЗСР РК это стремление педиатров поддерживает, создана специальная комиссия ...» и надежды на положительное решение вопроса велики.

В рамках съезда прошел конкурс среди молодых ученых на лучший устный доклад и потому в начале работы съезда была избрана комиссия – жюри конкурса.

Как отметила заместитель председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК Роза Куанышбекова, за 4 года, прошедшие после проведения последнего Съезда, в Казахстане достигнуты значительные результаты в повышении уровня охраны здоровья детей. В частности, внедрены высокотехнологичные современные методы диагностики и лечения, усовершенствован процесс подготовки медицинских кадров педиатрического профиля. Ключевой задачей в здравоохранении последних лет стало сохранение основного потенциала службы охраны материнства и детства, адаптация ее к новым экономическим условиям на основе реструктуризации и повышения роли амбулаторно-поликлинического звена, обеспечение доступности медицинской помощи для всех детей и укрепление



служб, обеспечивающих реализацию права на жизнь. В этих целях в рамках новой Государственной программы «Денсаулық» на 2016–2020 годы были разработаны ряд стратегических направлений внедрения новой политики по охране здоровья общества на основе интегрированного подхода к профилактике и управлению болезнями, направленных в конечном итоге на снижение общей смертности насе-

ления, увеличение ожидаемой продолжительности жизни.

«Усилены роль и ответственность республиканских клиник, научных центров и научно-исследовательских институтов в части мониторинга, обеспечения эффективности и качества оказания медицинской помощи на всех уровнях в рамках их профиля. НИИ также окажут необходимую консультативную, методическую и практическую помощь медицинским работникам регионов в работе с населением вплоть до районного уровня», – подчеркнула Роза Куанышбекова.

Пленарное заседание съезда началось презентацией директора Научного центра педиатрии и детской хирургии, главного внештатного детского онколога/гематолога МЗСР РК, заведующей кафедрой «Детские болезни» Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, доктора медицинских наук **Ризы Боранбаевой «Достижения и перспективы развития педиатрической службы».**

«В Стратегии «Казахстан-2050» Президент Республики Казахстан объявил защиту материнства и детства важнейшей составной частью социальной политики на новом этапе. Ключевыми приоритетами здравоохранения названы необходимость введения новых подходов к обеспечению здоровья детей, поиску новых путей поддержки семьи, женщин в период беременности и воспитания детей, предоставления качественных и доступных медицинских услуг, диагностирования и лечения максимально широкого спектра болезней. В приоритете – профилактическая медицина, информационно-разъяснительная работа с населением страны», – сказала Риза Боранбаева.

Младенческая смертность является составным индикатором расчета продолжительности жизни и, одновременно, как своеобразный барометр, «индикатор» уровней социально-экономического развития страны, материального и санитарного благополучия народа, состоя-

ния медицинской помощи населению, особенно детям и матерям, и эффективности профилактических и санитарно-противоэпидемиологических мероприятий, индикатором для определения глобального индекса конкурентоспособности страны. Казахстан является единственной центрально-азиатской страной, достигшей целевых индикаторов тысячелетия. Снижение детской смертности является одним из резервов в борьбе за снижение общей смертности, продление продолжительности жизни людей, а также воспроизводства населения, то есть рассматривается как важный социально-экономический критерий.

Показатель младенческой смертности в нашей стране с 2009 года снизился в два раза, а по сравнению с аналогичным периодом прошлого года – на 8% и составил 8,9. Тем не менее, в последние десятилетия, несмотря на положительные тенденции в целом по республике, в некоторых регионах смертность детей остается еще высокой. И все же большинство летальных исходов происходит от причин, управляемых возможностями существующей системы здравоохранения. Анализ уровня, динамики и причин детской смертности вооружает органы здравоохранения необходимыми сведениями для целенаправленной борьбы за укрепление здоровья подрастающего поколения.

В возрастной структуре детской смертности 81% составляют младенцы, что является приоритетным для принятия стратегических мер

по снижению смертности детей этой возрастной категории. Для решения этих вопросов внедрена интегрированная модель по повышению эффективности службы родовспоможения и детства, содержащая систему краткосрочных и долгосрочных мероприятий, развивающаяся и совершенствуется пренатальная диагностика, которая позволяет не только комплексно обнаруживать патологии на стадии внутриутробного развития, но и применять тактику ведения беременных, прогноз, определять место разрешения с учетом возможного верифицированного порока у плода.

Интегрированная модель медицинской помощи детям предполагает в первую очередь многоуровневый подход оказания медицинской помощи, содержащий определенные диагностические и терапевтические алгоритмы на каждом этапе и маршрутизацию пациентов в зависимости от имеющихся патологий. На сегодня важны переход к комплексности мероприятий и мер по охране здоровья детей с акцентом на улучшение работы по первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и внедрению комплекса мероприятий по выполнению поставленных задач. Резервы снижения младенческой смертности есть. Это – такие управляемые причины, как случаи родовых травм, болезни органов дыхания, инфекционные заболевания.

Для решения этих вопросов необходима разработка новых стратегических механизмов с ис-



пользованием современных реабилитационных и лечебных технологий. Необходимы повышение качества медицинской помощи, особенно ПМСП, внедрение в практику действенных программ ВОЗ и ЮНИСЕФ, направленных на снижение смертности от внешних причин и внедрение их в деятельность детских поликлиник, медико-санитарный патронаж, распространение социальных стереотипов здорового образа жизни и семьи, медико-психологическая работа с неблагополучными семьями. Здоровье детей определяется состоянием не только педиатрической службы. В деле сохранения детского здоровья, наряду со здравоохранением важное место занимают семья, школа и общество.



Только интеграция всех ресурсов и этих институтов позволит сохранить здоровье наших детей.

«С начала года – момента реализации наших планов, мы – два республиканских центра (Научный центр педиатрии и детской хирургии и Национальный научный центр материнства и детства – ред.), выезжаем в регионы, оказываем методическую и консультативно-практическую помощь неблагополучным по показателям младенческой смертности регионам и практически ежемесячно обсуждаем свои планы и анализируем нашу работу и ее показатели. Хотелось бы затронуть проблемы и заболевания детей, влияющие на смертность детей и формирование инвалидности», – отметила Риза Боранбаева.

Одно из достижений этого года – внедрение мониторинга критических состояний новорожденных. С мая Научный центр педиатрии и детской хирургии получает информацию о критических состояниях маленьких пациентов, которые находятся в отделениях реанимации. С мая по сентябрь была оказана помощь 1165 новорожденным. В динамике основной структуры критических состояний новорожденных уменьшился процент асфиксии тяжелой степени, церебральной ишемии, дыхательных расстройств. Однако показатель врожденных пороков развития (ВПР) остается на тех же цифрах. Конечно, имеет значение пренатальный скрининг, не только количественный охват пренатальным

скринингом, но и на сегодня важно качество пренатального скрининга, качественное проведение УЗИ беременным, чтобы предотвратить рождение детей с врожденными пороками развития.

Центр проводил телеконсультации и телелекции, осуществлял вылеты санитарной авиации. На сегодня Научный центр педиатрии и детской хирургии ведет обучение по коротким модулям, по переподготовке. В резидентуре обучаются более 240 специалистов по педиатрии и неонатологии. С момента реструктуризации детской онкологической службы, с 2013 года, изменилось многое: произошло слияние детской онкологии и детской гематологии, были открыты отделения на базе республиканских центров, внедрены лечебные

инновационные технологии, переподготовлены специалисты-онкологи и гематологи, разработан ряд НПА, клинические протоколы диагностики и лечения на базе международных (немецких) программ терапии и онкологических заболеваний у детей, информационные материалы.

Одним из больших достижений явилось внедрение комплексной реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. За три года прошли реабилитацию 859 детей. Внедрены новые лабораторные технологии: за три года – 20 инновационных диагностических исследований, в том числе для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В год выявляется с впервые выявленными новообразованиями, в основном, врожденными онкологическими заболеваниями около 500 детей. По возрастной структуре почти 40% из них – дети до трех лет.

Есть еще много проблем, например, низкая эффективность лечения новообразований – остеогенные саркомы, саркомы мягких тканей и др. Но есть и результаты. Так, по данным наших исследований, лечение нейробластомы 4-ой степени с применением аутологичной трансплантации стволовых клеток дало эффективность в 84%, нефробластомы – 82%, лимфомы Ходжкина – 90%, герминогенной опухоли – 67%, ретинобластомы – 70%. По эффективности эти данные приближены к мировым.

Опыту лечения детей с острым лейкозом в Казахстане уже более 20 лет. Число ремиссионных детей растет и на конец августа их почти 1400. Общая выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом составляет 77%, а с острым миелобластным лейкозом – 61%.

По результатам 56 проведенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток: 20 – аутогенных и 36 – аутологичных, эффективность составила, соответственно, 40% и 86%. В перспективе – гаплоидентичная трансплантация.

Лечение ревматологических заболеваний: диагностика и лечение

ревматоидного артрита у детей до сих пор является актуальной проблемой. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) в структуре ревматологических заболеваний занимает почти 90%, это 2000 пациентов до 18 лет. В течение первых лет болезни более 40% больных становятся инвалидами. Части больным необходимо эндопротезирование, его нужно делать в возрасте до 16 лет. ЮИА ассоциируется с 4-кратным увеличением общей смертности. До 20% пациентов страдают от физических и функциональных расстройств и социальных ограничений. Поэтому около 80% этих пациентов нуждаются в базисной терапии, которую представляет метотрексат. Оставшиеся 20%, не получающие терапию, становятся глубокими инвалидами, и их средняя продолжительность жизни намного сокращается.

Лечение больных генно-инженерными препаратами открыло реальные возможности борьбы с ЮИА. В перспективе – сокращение инвалидизации, отмена лечения гормонами, полная отмена медикаментов. Больные, прошедшие лечение в Национальном научном центре материнства и детства и Научном центре педиатрии и детской хирургии генно-инженерными препаратами, убедились в их высокой эффективности. Социально-экономическая эффективность лечения этими препаратами также высока: снижается стоимость стационарного лечения – оно становится короче, уменьшается потребление других лекарств, снижается уровень инвалидизации, повышается социализация пациентов с ЮИА.

Основные проблемы детской ревматологии заключаются в том, что лишь недавно она была отделена от взрослой, а также в дефиците кадров, обеспечении пациентов генно-инженерными препаратами.

Еще одна большая проблема – орфанные заболевания. Научный центр педиатрии и детской хирургии координирует их лечение, ведь оно «не по карману» родителям даже со средним достатком. Большинство орфанных препаратов



создаются на основе дорогостоящих биотехнологий. Одна ампула фермента может стоить 150–300 тысяч тенге, а лечение этих пациентов – пожизненное. Больные обеспечиваются базисной терапией из средств республиканского бюджета полностью. Финансирование лечения орфанных заболеваний – высокозатратная статья в государственном бюджете, поскольку затраты на препараты для нескольких больных орфанным заболеванием могут превышать затраты на финансирование сразу целой популяции больных с более распространенной болезнью, например, онкологическими заболеваниями.

Число пациентов с редкими орфанными заболеваниями растет: с мукополисахаридозом выросло до 43 больных, с болезнью Гоше – 13, с муковисцидозом – 87. Эффективность ферментозаместительной терапии при мукополисахаридозе – высока. Состояние пациентов улучшается, многие из них соци-

ализированы. Идет общее увеличение продолжительности жизни пациентов и приближение к европейским показателям. Максимальный возраст пациента с муковисцидозом сегодня в Казахстане – 24 года, в Европе – 48 лет.

Первичные иммунодефициты – врожденные нарушения иммунной системы, еще одно редкое заболевание. Научный центр педиатрии и детской хирургии с мая 2013 года участвует в программе по их изучению совместно с международным фондом Джеффри Modell. Все пациенты получают заместительную терапию, 12% проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток за рубежом, а 20% находятся на посиндромной терапии в ожидании донора.

Залогом успешного лечения первичных иммунодефицитов является своевременная диагностика. Причины запоздалой диагностики – слабая настороженность врачей, отсутствие возможностей

для точной диагностики, слабая информационно-разъяснительная работа с родителями.

В перспективе, для улучшения медицинской помощи больным с редкими заболеваниями необходимо наладить в Казахстане энзимодиагностику болезней накопления и создать Центр муковисцидоза.

Таким образом, стратегические приоритетные направления для снижения заболеваемости и смертности – совершенствование организации пренатальной и неонатальной помощи, снижение заболеваемости и смертности детей от управляемых причин, диагностика и лечение наследственных генетических заболеваний у детей, улучшение здоровья школьников, совершенствование системы этапной медицинской реабилитации в педиатрии как профилактики инвалидности. Внедрение интегрированной модели медицинской помощи в педиатрию позволит снизить младенческую смертность к 2019 году до 9 промилле, повысить пятилетнюю выживаемость детей с онкологическими заболеваниями до 75-80%, выявление злокачественных новообразований у детей на ранней стадии до 50%. Снижение младенческой смертности на 10% позволит уменьшить общий коэффициент смертности на 1,15% и увеличить ожидаемую продолжительность жизни на 0-31 лет.

Далее в ходе пленарного заседания были обсуждены вопросы снижения младенческой и детской смертности, внедрения новых эффективных технологий по профилактике, диагностике и лечению перинатальных патологий, повышения качества, преемственности и результативности медицинской помощи детям на уровне первичной медико-санитарной помощи, развития и внедрения новых видов высокотехнологичной медицинской помощи детям с хирургическими патологиями, развития педиатрической науки и внедрения инновационных технологий в службе охраны здоровья детей и женщин репродуктивного возраста, подготовки педиатрических ка-

дров в вузах страны и др.

Следующий выступающий **Константин Хаиров, заместитель директора Научного центра педиатрии и детской хирургии, представил доклад на тему «Состояние детской хирургической службы в Республике Казахстан»** и коротко рассказал об истории детской хирургии и роли в этом процессе академика Камала Ормантаева, автора более 300 научных работ и 12 монографий, который подготовил 16 докторов и 120 кандидатов медицинских наук и провел более тысячи сложнейших операций.

В Казахстане на сегодня развернуто 1709 детских хирургических коек и работает 343 детских хирурга. Структура оказания хирургической помощи детскому населению по уровню регионализации предусматривает 3-й уровень – республиканские учреждения. В Научном центре педиатрии и детской хирургии развернуты отделения общей хирургии, урологии, неонатальной хирургии, кардиохирургии и детской онкологии, а в Национальном научном центре материнства и детства – общей хирургии, урологии с почечным центром и трансплантации почек, неонатальной хирургии, детской онкологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии плюс три отделения в детской клинике «Аксай».

В структуре причин младенческой смертности врожденные пороки развития составили 23% – это больше, чем в прошлом году. В динамике за последние 10 лет смертность детей от врожденных пороков развития снизилась в полтора раза.

В структуре врожденных пороков развития первое место занимают врожденные пороки сердца, второе место – врожденные пороки желудочно-кишечного тракта и третье – врожденные пороки нервной системы.

Хирургическая помощь новорожденным осуществляется в соответствии с Порядком оказания неонатологической медицинской помощи. По мнению Константина Хаирова, особо выделяется на сегодня оказание хирургической помощи недоношенным детям с ре-

тинопатией. На сегодня операции лазерной коагуляции сетчатки проводятся в Алматы, Астане, Караганде, Павлодаре, Усть-Каменогорске, Шымкенте и Атырау. За 5 лет проведено 787 операций. Получены хорошие результаты: регресс и стабилизация процесса – в 94% случаев, а прогрессирование ретинопатии 4-5-ой стадии – в 5% случаев, тогда как раньше все эти дети оставались инвалидами.

Кроме того, в последнее время бурно развиваются детская кардиохирургия и интервенционная кардиология. На сегодня по республике организовано 145 кардиохирургических коек для детей с врожденными пороками сердца, 28 кардиохирургических реанимационных коек.

Врожденные пороки сердца – это возникшие внутриутробно, до рождения ребенка, анатомические дефекты сердца, его клапанного аппарата или его сосудов. Эти дефекты могут встречаться изолированно или в сочетании друг с другом. Врожденный порок сердца может проявляться сразу после рождения ребенка или может быть обнаружен в течение первого года жизни. Подобный недуг встречается в Казахстане с частотой 6-8 случаев на 1000 родов. Ежегодно проводится около 2000 операций на открытом сердце, в том числе высшей категории сложности детям с врожденными пороками сердца.

В кардиохирургии внедрены операции новорожденных детей 3-4-го уровня сложности с комбинированными врожденными пороками сердца, гибридные операции: одновременное выполнение операций на открытом сердце, в сочетании с методами интервенционной кардиологии. В общей хирургии внедрены такие виды оперативных вмешательств, как малоинвазивные способы эндовидеохирургии. Постоянно развиваются коррекция врожденных пороков аноректальной, гепатобилиарной и торакальной областей и др.

Развитие детской кардиохирургии в Казахстане позволит снизить младенческую смертность, даст

возможность проведения операций детям со сложными врожденными пороками сердца, позволит удовлетворить внутреннюю потребность в детских кардиохирургических операциях.

Развитие детской онкологической хирургии получило новый виток с 2013 года, когда произошла реструктуризация детской онкологической службы и перевод ее в детские республиканские учреждения.

В 2013-2014 годах разработаны новые программы терапии онкологических заболеваний детей на основе международных клинических протоколов в сотрудничестве с ведущими детскими онкологами, хирургами, гематологами Германии.

Внедрены новые подходы лечения детей с онкологическими заболеваниями, нуждающихся в хирургическом лечении. Если раньше первым этапом было хирургическое лечение, то на сегодня тактика изменилась – дети получают полихимиотерапию, далее – хирургическое лечение на основе мультидисциплинарного подхода с участием узких специалистов абдоминальной хирургии, гепатологии, гинекологии, урологии, торакальной хирургии, хирургии головы и шеи, офтальмологии, нейрохирургии. И затем – послеоперационная лучевая терапия и полихимиотерапия.

Внедрены и выполняются другие инновационные органосохраняющие оперативные вмешательства, такие как резекция опухоли почки, печени, эндопротезирование крупных суставов, которые улучшают качество жизни пациента.

Есть успехи нового направления, которое недавно стало развиваться в Казахстане – в детской трансплантологии. С 2012 года выполнено 38 успешных трансплантаций почек, как от родственного донора, так и от погибшего человека в Национальном научном центре материнства и детства, 5 успешных трансплантаций печени от родственного донора пациентам от 6 мес до 1 года в Национальном научном центре материнства и детства и 6 успешных трансплантаций в Национальном научном центре

хирургии им. А.Н. Сызганова.

Несмотря на достигнутые результаты, остаются вопросы, которые требуют решения. Низкая обеспеченность кадрами и оборудованием остаются одной из главных проблем в детской хирургии. Рентгенологическое оборудование – морально устаревшее, что сказывается на качестве снимков. Отсутствует современный качественный шовный материал. Необходимо рассмотреть вопрос о целевом направлении специалистов из регионов в резидентуру по специальности «Детская хирургия» для укомплектования медицинских учреждений детскими хирургами, необходимо оснастить хирургические отделения необходимым минимумом оборудования и стандартными расходными материалами. В некоторых медицинских учреждениях страны вследствие нехватки операционных ежедневно стоит вопрос очередности проведения операций. Обеспеченность бактериологическими лабораториями в регионах на сегодня составляет 50%. Бакпосевы, которые проводятся, часто малоинформативны. Для профилактики септических поражений необходимо наладить бакисследования больных хирургического профиля, особенно детей раннего возраста и новорожденных, что позволит снизить показатели летальности от сепсиса и инфицирования.

О роли Национального научного центра материнства и детства в интегрированной модели здравоохранения по управлению службой родовспоможения и детства в Республике Казахстан подробно рассказал председатель филиала корпоративного фонда «University Medical Center» ННЦ материнства и детства **Бекбай Хайрулин**. Он пояснил: «В год у нас получают лечение около 14 тысяч пациентов из разных регионов страны, это специализированные и высокоспециализированные виды медицинской помощи в курируемых регионах».

Сотрудники ННЦ материнства и детства обновили или разработали новые протоколы диагностики и лечения, в частности, в неонатоло-

логии – протокол РДС-синдрома и, особенно, новый протокол легочной гипертензии новорожденных. Центр провел множество операций детям разных возрастов. Так, оперировано более 600 случаев сколиоза.

Большую дискуссию и оживленные обсуждения среди экспертов вызвал доклад на тему «**Стратегия развития школьного здравоохранения в Казахстане**» **руководителя Управления организационно-методической работы и медицинской статистики Научного центра педиатрии и детской хирургии, главного внештатного педиатра МЗСР РК Гульнары Ташеновой**.

С 2017 года в парламент Казахстана будет вноситься законопроект о передаче школьного здравоохранения из Министерства образования и науки в Министерство здравоохранения и социального развития. Основные подходы стратегии: профилактическая направленность развития физической активности и навыков по сохранению здорового образа жизни. Основной контент школ – массовое развитие спорта и физической активности, здоровое питание, создание безопасной школьной среды и репродуктивное здоровье.

Основные моменты оказания медицинской помощи в этих школах: неотложная, экстренная медицинская помощь с профилактикой неинфекционных и инфекционных заболеваний, раннее выявление соматических заболеваний, мероприятия по устранению вредного влияния внутришкольной среды. Эти мероприятия проводятся через профилактические осмотры, вакцинации, санитарно-просветительскую работу среди обучающихся, их родителей и педагогов.

На сегодня, по результатам профилактических осмотров, состояние здоровья школьников – не лучшее. Из года в год, по мере перехода к старшим классам, возрастают заболевания глаз, органов дыхания, растет железодефицитная анемия, заболевания нервной системы, нарушения опорно-двигательного аппарата.

Из социальных опросов, проведенных Национальным центром проблем формирования здорового образа жизни (НЦПФ ЗОЖ), следует, что потребление алкоголя и табака у детей начинается с 10 лет и к старшим классам удваивается- утраивается.

На сегодня в Казахстане более 7 тысяч школ, 2,7 млн школьников, в том числе 25% – подростки. Медицинское обслуживание школ проводится примерно 7500 школьными медработниками.

Актуальная проблема на сегодня – проблема суицидов. Казахстан – на 9-м месте по числу суицидов среди детей 5-14 лет и на 4-м месте среди молодежи 15-20 лет. В Кызылординской области с начала года идет пилотный проект по внедрению превенции суицидов. По его результатам следует отметить, что выросла эффективность выявляемости факторов риска. После работы психологов только 6% подростков с суицидальными намерениями сохраняли их. Попытки суицидов реже превращаются в заверченный суицид.

Система подготовки кадров для школьного здравоохранения руководствуется принципом непрерывности подготовки кадров для школ. Для школьного медработника обязательным будет базовое образование, переподготовка. На сегодня уровень знаний школьных медработников – очень низкий, поэтому впоследствии обязательным станет на первом этапе определение профессионального уровня школьных медработников, с учетом которого медработникам будут предлагаться курсы двухмесячной переподготовки или усовершенствования по коротким модулям и по приоритетным тематикам. На втором этапе предполагается обязательное внедрение двухлетнего бакалавриата и подготовка специалиста со статусом выше обычной медсестры. Нам нужно будет подготовить и педагогов – интегрировать вопросы здорового образа жизни в школьную программу.

В основе разработки стратегии развития школьного здравоохранения в Казахстане – разработка стандарта. Будут разработаны вышеописанные контенты, штатные нормативы по МСП, Положение о школьном медработнике, Положение о медпункте, предусматривающее уменьшение бумажного оборота и внедрение новых информационных технологий и др.



Планируется запуск пилотных проектов в 10 школах Астаны и 10 школах Алматы. Календарный план мероприятий школьной медсестры будет распisan на год. Это в основном профилактическая работа со здоровыми детьми. С менее здоровыми детьми – 3-ей, 4-ой, 5-ой групп будут заниматься участковые врачи по МСП.

На сегодня профилактическими осмотрами охвачено 94% школьников. Однако их все меньше осматривают узкие специалисты, участие которых в профосмотрах снижается. Если 5-7 лет назад их было 80%, то последний год – 18%, что связано с их дефицитом. Поэтому, педиатры, вероятно, имеют не совсем верные данные по результатам профилактических осмотров в школах. По этим данным, например, в Казахстане детей 4-5 лет с хроническими заболеваниями – 10%, а в России – не менее 25%.

В докладе «Организация противотуберкулезной помощи детям в Казахстане» руководитель отделения лечения детей с туберкулезом Научного центра проблем туберкулеза Кагаз Серикбаева сделала акцент на том, что заболеваемость детей и подростков туберкулезом обусловлена не только резервуаром туберкулезной инфекции, но и связана с совместной работой общей лечебной сети и фтизиатрической службы, отказами родителей от вакцинации детей. Анализ основных разделов противотуберкулезной помощи детям показывает, что качественно проводимые профилактические мероприятия: иммунопрофилактика, превентивная терапия в группах риска и раннее выявление туберкулеза, своевременный отбор детей и подростков в группы риска с последующим рентгено-томографическим обследованием и назначением профилактического лечения способствуют улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу, снижению показателей заболеваемости и распространенности инфекции среди детей.

Проблемам детской неврологической службы в Республике Казахстан и освещению путей

их решения было посвящено выступление заведующей отделом неврологии раннего возраста «University Medical Center» ННЦ материнства и детства» Алтыншаш Джаксыбаевой.

В мире трансплантацию сердца детям выполняют с 1982 года. 8000 детей внесены в Международный регистр трансплантации сердца и легких, большинство из них дожили до взрослого возраста. Ежегодно в регистр вносятся около 400 трансплантаций, 79% из них выполняются в Северной Америке, 19% – в европейских центрах и 2% – в странах других континентов. Около 25% операций по трансплантации сердца делают новорожденным и младенцам до года. Выживаемость через 1 месяц, 1 год, 5 и 10 лет – соответственно 90%, 85%, 75% и 65%.

В ходе съезда педиатров рассматривались также актуальные вопросы детской неврологии, нейрохирургии, реабилитации, онкологии и интенсивной терапии, обсуждались вопросы диагностики и установления детскими неврологами необратимой гибели головного мозга у детей, в том числе и для решения вопросов в рамках посмертного детского донорства органов.

Выступление на тему «Организация сурдологической помощи детям в Республике Казахстан» врача-сурдолога университетской клиники «Аксай» Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова Марии Кирилловой подтвердило, что количество детей с нарушением слуха из года в год увеличивается. В структуре причин детской инвалидности патология слуха занимает пятое место. Первоочередной задачей сурдологической помощи детям является организация скрининга и ранней диагностики.

Большой интерес участников VIII съезда детских врачей Республики Казахстан вызвало сообщение заведующей отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Ярославского областного перинатального центра (Россия) Дарьи Ашеровой о путях снижения

младенческой смертности и возникающих трудностях.

В ходе пленарного заседания VIII съезда детских врачей Республики Казахстан в первый день его работы были заслушаны и обсуждены более двадцати выступлений участников по актуальным темам отрасли, таким как «Профилактический мониторинг состояния здоровья детей Казахстана. Опыт и проблемы», «Вопросы подготовки педиатрических кадров в высших учебных заведениях страны», «Состояние здоровья детей Приаралья», «Заместительная почечная терапия в составе мультиорганной поддержки и коррекции критического статуса у детей раннего возраста», «Роль современных биомаркеров NGAL и цистатин С в диагностике острых и хронических заболеваний почек у детей», «Современное состояние проблемы вакцинации детей в рамках Национального календаря прививок», «Менингококковая инфекция у детей: проблемы и пути решения», «Новые тенденции в терапии аллергических заболеваний», «Гинекологические проблемы в детском и подростковом возрасте».

Следующий день работы съезда был посвящен секционным заседаниям. Педиатры обсуждали профессиональные и социальные вопросы в секциях: «Вопросы детской гематологии, онкологии, иммунологии и ревматологии», «Вопросы патологии органов дыхания», «Вопросы ревматологии и кардиологии», «Врожденные болезни обмена веществ» и «Вопросы педиатрии».

Итоги двухдневной работы VIII съезда детских врачей Республики Казахстан были подведены в конце второго дня работы съезда. В формате обсуждения обобщены представленные доклады и подведены итоги конкурса на лучший устный доклад среди молодых ученых и на лучший постерный доклад.

В съезде приняли участие несколько сотен экспертов из 7 стран, за два дня работы было представлено около 60 докладов.

*Подготовила
Валентина Владимировна*

О детских болезнях – во весь голос

В рамках XI Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» в Алматы состоялся круглый стол «Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: мифы и реальность. Место и роль энтеросорбентов в лечении затяжных и упорных диарей», посвященный проблемам в педиатрии.

Энтеросорбенты в лечении затяжных и упорных диарей у детей

В структуре детской смертности острые респираторные заболевания и острые кишечные заболевания занимают лидирующие позиции. Что касается диареи, то, по данным ВОЗ, ежегодно этой болезнью на планете болеет свыше полутора миллиарда человек разного возраста. Почти 70% – это дети до 5 лет. Число умерших среди них составляет примерно 1,8 млн.

Возбудители острых кишечных заболеваний – это вирусные инфекции, бактерии и паразиты. Тяжелая ротавирусная инфекция – один из первых возбудителей кишечных инфекций – наблюдается в тяжелой степени у детей первого года жизни, но также часто обнаруживается при поносах у взрослых и у людей с иммунодефицитом.

Заболевание, по словам доктора медицинских наук, профессора, заведующей курсом детских инфекционных болезней КазМУНО Раушан Идрисовой, регистрируется в течение всего года. При этом наибольшее количество больных приходится на осеннее, зимнее и весеннее время года. Например, если в конце осени зайти в инфекционную больницу, то можно увидеть детей с кишечной диареей, возбудителем которой в основном являются ротавирусы.

Для организованных коллективов (детские сады и школы) характерна высокая очаговость. Кроме того, ротавирусы известны как один из основных этиологических агентов при госпитальных вспышках в родильных домах и медицинских стационарах разного профиля. У часто путешествующих людей в 10 процентах диарея также вызвана ротавирусами.

Следующий распространенный возбудитель кишечных вирусных инфекций – энтеровирус. Он встречается во всех возрастных группах, начиная от младенческой и кончая старческой. При этом ребенок может заразиться различными путями, а также бывают внутрибольничные вспышки данной инфекции. Диарейный синдром имеет несколько механизмов развития. Первый – секреторный. За счет изменения электролитного и водного баланса, вследствие жидкого стула и рвоты, которые приводят к достаточно быстрому обезвоживанию, развитию кишечного токсикоза и эксикоза.

Второй главнейший механизм развития диареи и у детей, и у взрослых, – инвазивный, когда идет воспаление тонкого и толстого кишечника как, например, при шигеллезе и сальмонеллезе. В государственной программе ИВБДВ (интегрированное ведение болезней детского возраста) инвазивная форма называется дизентерия. Но это обобщенный



синдром. Если же взять с точки зрения классической инфектологии, то речь идет о бактериальных инфекциях – шигеллезе, сальмонеллезе, протеозе и др.

Как уже было сказано, тяжесть острых кишечных инфекций определяется, прежде всего, обезвоживанием (дегидратацией).

Что касается клинической оценки дегидратации, то в соответствии с программой ИВБДВ диарея классифицируется на три степени тяжести. От этого зависит вопрос и решение быстрой госпитализации или оставления ребенка на дому. Это очень важный аспект, поскольку накладывает ответственность на врача, принявшего то или иное решение. Если рассматривать вопрос с классической точки зрения, с учетом врачебной аудитории, мы выделяем минимальную дегидратацию, среднюю и тяжелую.

В оценке тяжести играют роль степень симптомов обезвоживания и далее потери массы тела.

Для классифицирования обезвоживания по тяжести обращается внимание на признаки – опасности – это рвота, судороги, отказ от груди и питья, летаргичность или отсутствие сознания. У ребенка может быть два из следующих признаков: летаргичен или без сознания, запавшие глаза, не может пить или пьет плохо, кожная складка расправляется очень медленно (более двух секунд). Наличие этих признаков классифицируется как очень тяжелое состояние, что требует неотложной помощи, прежде всего внутривенного введения физиологического раствора по специальной схеме и в дальнейшем оральной регидратационной солью.

Золотым стандартом лечения обезвоживания является отпаивание больного ребенка регидроном. Правильная регидратация высокоэффективна. Благодаря этому простому, но эффективному средству, мы перестали терять больных детей от кишечных инфекций, отягощенных кишечными токсикозами и эксикозами.

При секреторных диареях антибактериальные препараты не назначаются, при инвазивных – антибиотики показаны. Преимущественный путь введения – внутрь.

Затяжные диареи – это диареи, которые продолжаются 14 дней и более. Причины разные, не только кишечные инфекции, но и иммунодефицитные состояния и нарушения обменных процессов. Классифицируются они по степени тяжести, в зависимости от наличия или отсутствия обезвоживания. Если есть обезвоживание, то правила классификации и лечения описаны выше. Если нет обезвоживания, то главная рекомендация – кормить по возрасту, давать поливитамины и минералы в соответствии с программой ИВБДВ.

Указанные рекомендации не всегда достаточны. Один из методов, который может быть внедрен в случае затяжной диареи и хорошо зарекомендовал себя в России, является энтеросорбция Энтеросгелем®. Этот энтеросорбент нетоксичен, обладает селективной сорбцией, атравматичен для слизистых оболочек. У Энтеросгеля® отсутствует негативное влияние на процессы биоценоза, то есть на микробиоту кишечника. Энтеросгель® полностью выводится из кишечника после оказания терапевтического действия и может применяться с любого возраста.

Активным действующим веществом Энтеросгеля® является полиметилсилоксана полигидрат. Это полимерное гелевидное кремнийорганическое соединение, которое представлено в виде очень мелких частиц. Энтеросгель® выпускается в виде суспензии, имеет глобулярную структуру с определенным заданным размером пор. Структура Энтеросгеля® образована микрогранулами, пространства между которыми заполнены водой. Размеры и форма пор определяются диаметром частиц. Наличие метильных групп на поверхности микрогранул Энтеросгеля® определяют его гидрофобность, что препятствует всасыванию препарата в просвете кишечника. Энтеросгель® адсорбирует на себя токсины, и полностью выводится из организма с сорбированными на себе веществами. Таким образом, Энтеросгель® осуществляет свой терапевтический эффект. Из вышесказанного можно выделить, что Энтеросгель® обладает адсорбцией вредных веществ из кишечника, защищает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, стимулирует регенерацию слизистых оболочек и нормализует биоценоз кишечника.

Энтеросгель® может применяться в любой возрастной

группе. Взрослые получают одну-две столовые ложки (15–30 г) три раза в день, дети от пяти до четырнадцати лет – по десертной ложке (10 г) три раза в день, и дети от года до пяти лет по чайной ложке (5 г) три раза в день, дети с рождения до 1 года – по половине чайной ложки (2,5 г) три раза в день.

По данным исследований Центрального НИИ Роспотребнадзора, г. Москва, профессора А. Горелова и доктора Т. Руженцовой, был изучен опыт применения, у 148 детей с кишечными инфекциями. Их возраст был от одного месяца до 15 лет. 50 человек получали Энтеросгель®, 48 – диоктаэдрический смектит и 50 – кремния диоксид коллоидный. Оценивая эффективность препаратов, авторы сделали заключение, что Энтеросгель® (полиметилсилоксан полигидрат) можно считать одним из самых эффективных и безопасных энтеросорбентов, который можно рекомендовать в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций детям.

И в заключение вопрос: каковы все-таки меры по снижению заболеваемости острыми респираторными и диарейными заболеваниями у детей? По мнению профессора Идрисовой Раушан Салимовны, неклинические методы – инфраструктура и образование. В инфраструктуре она обратила особое внимание на чистую воду.

– Чистая вода может сделать то, что не могут сделать лекарства. Образованные родители и медперсонал также играют важную роль в здоровье детей. Что касается клинических мер при диареях, то это оральная дегидратация, плюс, если имеется упорный характер – это сорбенты, такие как Энтеросгель®.

Подготовила Галия Шимырбаева

Антибиотики: мифы и реальность



Проблема антибиотик-ассоциированной диареи становится сегодня все более актуальной. Дело в том, что антибиотики – это одни из наиболее часто назначаемых медикаментов. Особенно широко применяют их в педиатрии.

– Но назначая их, всегда нужно взвешивать пользу и риски для детского организма, – говорит **доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Диреал», главный детский гастроэнтеролог и эндоскопист Санкт-Петербурга (Россия) Елена Корниенко.**

– Многие врачи считают, что большинство респираторных инфекций и бронхитов вызваны бактериальной флорой. Но чаще всего это вирусные инфекции, которые не требуют назначения антибиотиков. Однако они назначаются и, возможно, поэтому мы имеем все больше и больше тяжелых случаев антибиотик-ассоциированной диарей, которые связаны с *Clostridium difficile*.

В России и Казахстане при ОРЗ назначение антибиотиков колеблется от 30 до 50%. От Китая мы, конечно, отстаем – у них применение антибиотиков в таких случаях составляет 90%. Но в западных странах их назначают значительно реже. Выбор антибиотиков при этом не всегда правильный. Большинство осложненных форм ОРЗ чаще всего связано с домашним пневмококком, который обычно чувствителен к амоксициллину. Макролиды эффективны при атипичных формах, вызванных, допустим, хламидиями и микоплазмами. Местные антибиотики, такие как фузафунгин, тоже можно применять при бронхитах. Тем не менее врачи, чтобы перестраховаться на случай резистентных форм, назначают антибиотик более широкого действия. Например, амоксициллина клавуланат. И конечно, самым популярным является назначение цефалоспоринов II и III поколений. Теперь их назначают и на участках в таблетированных формах.

В связи с этим мы видим рост частоты антибиотик-ассоциированной диареи, которая составляет в разных странах в среднем одну и ту же цифру, – порядка 11%, ниже в амбулаторной практике и выше – в стационарной. С чем же связано развитие диареи при назначении антибиотиков? В первую очередь – с тем, что антибиотик влияет на состав кишечной микрофлоры.

На микрофлору кишечника сильнее воздействуют антибиотики широкого спектра. Было проведено большое исследование среди 650 пациентов, которым назначали разные антибиотики. Чаще всего антибиотик-ассоциированную диарею давали амоксициллина клавуланат – 20% и цефалоспорины – до 23%. В плане развития риска анти-

биотик-ассоциированной диареи – это самые неблагоприятные антибиотики. И при этом – наиболее часто применяемые.

Зависит ли частота появления антибиотик-ассоциированной диареи от возраста? Чаще всего она наблюдается у детей до двух лет, с двух до семи лет частота уже снижается. У взрослых этот показатель – не более 2%. Среди пожилых людей почти такая же картина, как у детей – 15%.

Это связано с тем, что микробиота кишечника устанавливается не сразу. Наиболее стабильна она у взрослых людей. Меньшее разнообразие, стабильность состава наблюдаются в раннем и в пожилом возрасте. Это способствует тому, что любое внешнее воздействие оказывает влияние на микробиоту. Безусловно, антибиотик – один из наиболее мощных факторов, нарушающих ее состав.

Все виды антибиотик-ассоциированной диареи можно подразделить на две основные категории: *Clostridium difficile* (20%) и другие. И вот, среди других редко удастся выявить конкретный возбудитель. Выявляют – *Candida*, стафилококки, *Klebsiella oxytoca* (2–3%). В сумме это не более 22–23%. Значит, большая часть антибиотик-ассоциированной диареи не имеет выясненной причины. А невыясненная этиология – это фактически выраженный дисбиоз. В одном из современных исследований изучался состав микробиоты с помощью секвенирования по 16S РНК, оно показало, что после лечения антибиотиками уменьшается и число, и разнообразие микробов по сравнению с предшествующим состоянием микробиоты, растут штаммы, которые до этого не наблюдались.

Как было сказано, мы делим этиологию антибиотик-ассоции-

рованной диарее (ААД) на две категории. Это *Clostridium difficile* и другие. Другие – это, в первую очередь, *Candida spp.* Считается, что повышение *Candida spp.* в случае высева возрастает в 10,5 раз и более. Но когда стали исследовать здоровых и больных с кандидозом – оказалось, что количественные данные не отличаются. Значит, дело не в этой цифре, а в том, что нужны более точные исследования для того, чтобы сказать, что это кандидоз. Но однозначно: если ребенок получает два и более курса антибиотиков, то риск возникновения кандидоза очень высок. Мы в этих случаях обычно назначаем профилактические антикандидозные препараты.

Причиной ААД могут быть микробы, которые обычно вызывают пищевые отравления непрожаренным мясом (*Cl. perfringence*, *St. aureus*). Провоцируя колит, они могут стать причиной антибиотик-ассоциированной диареи.

Но самые опасные микробы, вызывающие антибиотик-ассоциированную диарею – это *Clostridium difficile*. Этот микроб есть повсюду, особенно в стационарах. Когда люди поступают туда, только 7% из них являются носителями этого микроба, а при выписке – 21%, что подтверждает факт его получения из стационара. Их источниками может быть все, что нас окружает: туалеты, ванны, швабры и даже руки медперсонала.

Этот микроб очень устойчив во внешней среде, дезрастворы на него не действуют. Самым эффективным способом защиты является мытье рук под большой струей воды и использование перчаток.

Чем же принципиально отличаются эти две группы антибиотик-ассоциированной диареи?

Для *Clostridium difficile* характерна связь с приемом линкомицина, амоксициллина клавуланата или цефалоспоринов. Для других возбудителей это могут быть разные препараты и, как правило, диарея проходит после отмены антибиотиков. В анамнезе для *Clostridium difficile* нехарактерна непереносимость к антибиотикам, а для других вариантов частая диарея может быть при любом назначении антибиотиков. Диарея может развиваться на фоне приема антибиотиков или через 1–2 недели после курса лечения, ино-

гда она возникает без связи с антибиотикотерапией, из-за других причин.

Сейчас во всем мире наблюдается учащение случаев и нарастание тяжести антибиотик-ассоциированной диареи. *Clostridium difficile* – причина наиболее тяжелых форм и случаев летальности. Патологический эффект этой бактерии заключается в том, что она выделяет токсины, действующие на три основных передаточных звена. Первое – это нервы, которые обуславливают нарушение моторики. Поэтому для клостридиоза характерно замедление моторики, вздутие живота и в дальнейшем развитие пареза кишечника. Второе звено – выраженное воспаление кишечника. И наконец, повышение проницаемости слизистой оболочки и потеря белка через нее.

Если говорить об особенностях течения клостридиоза у детей раннего возраста, то у них *Clostridium difficile* часто выделяется из кишечника, но не является причиной тяжелых диарей. Если *Clostridium difficile* выделяется в более старшем возрасте, то высока вероятность, что это станет причиной диарей и колитов. Почему же у маленьких детей при наличии *Clostridium difficile* нет яркой клиники? Возможно, незрелые рецепторы нечувствительны к токсинам, протективную роль в этом играют также грудное молоко и материнский иммунитет. Но под влиянием внешних факторов носительство может переходить в явную форму. Назначение антибиотиков, снижение иммунитета, острые и сопутствующие хронические заболевания способствуют этому.

Особую опасность представляет развитие клостридиоза на фоне воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Сейчас в геометрической прогрессии наблюдается рост этих заболеваний. Частота обнаружения токсинов *Clostridium difficile* при воспалительных заболеваниях кишечника достигает 24%. На фоне назначения антибиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника клостридиоз дает кровотечения, тяжелые рецидивы.

Начало клостридиальной антибиотико-ассоциированной диареи обычно бывает на фоне антибиотикотерапии: через 2–7 дней после начала курса. Но оно может быть и значительно отсрочено. То есть ребенка мо-

гут пролечить антибиотиками, а через две недели появляется диарея и клиника колита. Часто это расценивается как кишечная инфекция, но на самом деле это антибиотик-ассоциированная диарея. Таким образом, смена питания, антибиотики, конкурентные заболевания приводят к тому, что бессимптомное носительство превращается в колит.

Считается, что у новорожденных не должно быть проявлений колита, но исследование 49 петербургских детей с наличием клостридий показало, что у всех есть те или иные кишечные проявления, которые расцениваются обычно как функциональные расстройства.

Исследования показали, что дети, имеющие функциональные расстройства кишечника, дают значительно более высокий уровень *Clostridium difficile*. Вначале это проявляется в виде легких симптомов – диарея без крови, слизь в стуле, небольшое повышение температуры, потом это переходит в тяжелую форму псевдомембранозного колита (ПМК). Для него характерно тяжелое воспаление, при котором через разрушенную слизистую словно извергается воспалительный вулкан из фибрина. Когда врач видит такую картину, то у него уже нет сомнений, что это псевдомембранозный колит. Эти фибриновые налеты трудно удаляются с поверхности, могут образовывать пленку. В клинике может быть много крови и слизи в стуле, боль в животе, выраженное вздутие, повышенная температура, потеря белка и развитие асцита. За счет нарушения моторики может развиваться токсический мегаколон, за счет чего кишка расширяется. При этом все токсины, оставаясь внутри кишечника, активно всасываются. Такое состояние, во-первых, опасно развитием сепсиса, во-вторых, развитием перфорации. Клинически для токсического мегаколона характерно уменьшение диареи и развитие пареза кишечника, выраженное вздутие и напряжение живота, высокая температура, нейтрофилез, рентгенологическое растяжение кишки. Все это является показанием к оперативному лечению. Такое состояние дает летальность до 40 процентов.

Общими показателями тяжести антибиотик-ассоциированной диареи являются: снижение альбумина

в крови – меньше 30% и лейкоцитоз выше 15 тысяч, вздутие и напряжение живота. А показателем уже развившихся осложнений является снижение артериального давления, высокая температура, гиперлейкоцитоз или наоборот – резкая лейкопения, значительное вздутие и напряжение живота и повышение уровня лактата.

Примерно у трети больных с *Clostridium difficile* появляются рецидивы. Им сопутствуют хронические заболевания и иммуносупрессивная терапия. Рецидив также грозит больному, если ему вновь по какому-то поводу назначают антибиотик. То есть, для таких больных очень опасны в дальнейшем любые курсы лечения антибиотиками.

Диагностика *Clostridium difficile* может проводиться разными методами. Самый простой и распространенный – определение токсинов *Clostridium difficile* в кале.

В Санкт-Петербургской детской городской клинической больнице №5 имени Филатова при недавнем обследовании детей с антибиотик-ассоциированной диареей, *Clostridium difficile* выявили у 13% обследованных. 60% из этого числа пациентов были в возрасте до 3 лет. Поводом для назначения антибиотиков были ОРЗ, ангина, аппендицит, гастроэнтерит. Во всех случаях инициирующими антибиотиками были цефалоспорины III поколения. В 40% развитии антибиотик-ассоциированной диареи предшествовали курсы других антибиотиков. 50% детей до этого находились в больницах. Они выписывались домой, а через некоторое время поступали вновь, с явлениями колита. Клинически диарея чаще проходит по такому сценарию – кровь в стуле на 3–6 день, температура, боль и распирание в животе, в 30% – рвота, в 40% – лейкоцитоз со сдвигом влево, в 30% – анемия.

Как лечить пациентов с антибиотик-ассоциированной диареей? Конечно, правильнее отменить антибиотика. Но это не всегда возможно, поэтому следует рассматривать вариант изменения стратегии антибактериальной терапии. Если у больного, к примеру, тяжелая пневмония, мы не можем отменить антибиотик. Но мы назначаем антибактериальные препараты, которые очень эффективны в плане воздействия на *Clostridium difficile* – метронидазол или ванкоми-

цин, пробиотики, иммуноглобулины и другие препараты, в частности, абсорбенты. Как правило, метронидазол является первым препаратом, который мы назначаем per os в течение 10 дней. Он не весь доходит до толстой кишки, поэтому в тяжелых случаях вводим его внутривенно. Ванкомицин – препарат для внутривенного введения, но при развитии антибиотик-ассоциированной диареи его дают per os. Если тяжелый ребенок принципиально нуждается в антибактериальной терапии, можно назначать метронидазол в сочетании с другими антибиотиками.

Если посмотреть данные за 10-летний период, то эффективность ванкомицина остается примерно одной и той же. Резистентность к метронидазолу возросла, что объясняет отсутствие эффекта у ряда больных. Какая же есть альтернатива? Сейчас в мире разработаны специальные резервные антибиотики для лечения *Clostridium difficile*, например, фидаксомицин, который назначают по 200 мг два раза в день. Можно также применять рифаксимин per os, из расчета 20–30 мг на килограмм в два приема.

И наконец, пробиотики. Это достаточно мощное оружие. Но их нужно правильно выбирать.

Наиболее широко используемым во всем мире и имеющим самую мощную терапевтическую доказательную базу является Энтерол®. Эффективен он потому, что имеет широкий спектр антагонистической активности, охватывает фактически всю широкую группу возбудителей, в том числе, возможных возбудителей антибиотик-ассоциированной диареи, а также лямблиоз. Все другие пробиотики значительно ему уступают. Обладая прямым действием на токсины, он разрушает их не только в просвете кишечника, но и прикрепленные к щеточной кайме кишечника. Кроме того, Энтерол® ингибирует секрецию и положительно влияет на проницаемость слизистой. Он не разрушается, проходя по кишечнику.

Энтерол® также обладает высокой профилактической эффективностью. Его назначение при острых респираторных заболеваниях почти на 70% снижает частоту диареи на фоне приема антибиотика.

Энтерол® безопасен и во всем мире разрешен к применению, начиная с рождения.

Как строится алгоритм лечения? Если это легкая или умеренная форма антибиотик-ассоциированной диареи, то отменяем антибиотик и назначаем Энтерол®. Можно добавить метронидазол на фоне приема Энтерола®. При тяжелой форме метронидазол вводится внутривенно, плюс ванкомицин per os в четыре приема. В случае снижения уровня белка и иммуноглобулинов – внутривенно вводится иммуноглобулин G, 400 мг на килограмм. Если это резистентный штамм, и мы видим отсутствие эффективности, то можно назначить второй курс лечения иммуноглобулином и резервным препаратом.

Итак, что мы должны помнить для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи? Назначать антибиотики нужно строго по показаниям. Учитывая, что большинство инфекций, как кишечных, так и респираторных не обусловлены бактериальными факторами, то антибиотики и не нужно назначать. Но если все же есть необходимость, то думать о безопасности и выбирать оптимальный препарат. Параллельно с антибиотиком всегда следует назначать Энтерол®.

В Казахстане Энтерол® представлен в дозировке 250 мг, в виде пакетиков и капсул.

Обычно Энтерол® рекомендуется применять:

Новорожденным: 1 пакетик в день. Содержимое пакетика растворяют в стакане теплого молока или теплой воды непосредственно перед приемом или дают ребенку с пищей.

Детям до 6 лет: 1 пакетик 1–2 раза в день.

Взрослым и детям старше 6 лет: по 1–2 пакетика или капсулы 2 раза в день.

Рекомендуемый курс лечения:

- ❖ острая диарея – 3–5 суток;
- ❖ лечение хронического диарейного синдрома, синдрома раздраженного толстого кишечника – 10–14 суток;
- ❖ профилактика и лечение антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита – совместно с антибиотиками в дозе 2 пакетика 2 раза в сутки на весь курс применения антибиотиков.

Подготовила Галия Шимырбаева

Синдром поликистозных яичников: позиция педиатра



В.М. Делягин – д.м.н., профессор, Н.В. Набатникова, А. Уразбагамбетов
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Представлены сведения о синдроме поликистозных яичников (СПЯ) у подростков и молодых взрослых. Обсуждаются особенности диагностики СПЯ у подростков. Даны рекомендации по методике проведения ультразвукового сканирования. Показано, что трансабдоминальное сканирование значительно менее эффективно, чем трансвагинальное. Для педиатров сформулированы задачи по диагностике СПЯ и ведению таких пациенток.

Ключевые слова: подростки, яичники, поликистоз, тактика педиатра.

V.M. Delyagin, N.V. Nabatnikova, A. Urazbagambetov

The syndrome of polycystic ovary: position of pediatrician

The information is presented related to syndrome of polycystic ovary in adolescents and young adults. The characteristics of diagnostic of syndrome of polycystic ovary in adolescents is discussed. The recommendations are proposed concerning implementation of ultrasound scanning. It is demonstrated that trans-abdominal scanning is less effective than trans-vaginal one. The tasks related to diagnostic of syndrome of polycystic ovary are formulated, including management of such kind of patients.

Keywords: adolescents, ovary, polycystic, tactic of pediatrician.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) обнаруживается у 4–10% женщин и проявляется гиперандрогенией из-за аномального взаимодействия гипоталамуса, гипофиза и яичников с утратой контроля секреции андрогенов, увеличением объема яичников, избыточной массой тела и нарушением фертильной функции [1]. СПЯ дебютирует в период пубертата. Подростки с СПЯ склонны к метаболическому синдрому, развитию сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии. Выявление синдрома в подростковом возрасте с проведением адекватной терапии способно значительно смягчить нежелательные отдаленные последствия. Но первым, кто встречается с девочкой-подростком, кто наблюдает ее с детства и имеет представление о семье, является педиатр (или врач общей практики). Поэтому врач должен уметь выделить принципиально важные симптомы и обоснованно направить девочку на

консультацию к гинекологу.

Определение. Под термином СПЯ понимают развитие у женщин аномальной клинической или биохимической активности андрогенов, ановуляции с наличием, по меньшей мере, в одном яичнике 10–12 и более кист диаметром 2–9 мм или увеличение объема яичника $>10 \text{ см}^3$. Термин СПЯ условен. В яичниках в действительности обнаруживаются не кисты как таковые, свойственные, например, поликистозной болезни, а фолликулы, созревание которых нарушено (рис. 1).

Критерии диагноза. Диагностика СПЯ затруднена полиморфизмом его проявлений. Критерии диагноза неоднократно пересматривались. Классический синдром Штейна-Левенталя представляют, как сочетание ожирения, гирсутизма и поликистоза яичников. Но из 8 женщин, на примере которых эти авторы в 1935 г. описали проявления СПЯ, только 3 страдали избыточной массой тела, 4 – гирсутизмом (из них 1 – в соче-

тании с ожирением) и у 1-й имелись акне [2]. Пенетрантность признаков может быть вариабельной, что обусловило смену нескольких вариантов критериев диагноза. Национальный институт здоровья США (НИН) в 1990 г. в качестве основных критериев выделил гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия, олиго/ановуляцию при исключении других причин (синдром Кушинга, гиперпролактинемия и врожденная гиперплазия коры надпочечников). Вероятные критерии включали высокую резистентность к инсулину с дебютом в перименархе, увеличение индекса соотношения концентраций лютеинизирующего гормона/фолликулостимулирующего гормона и поликистоза яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Ключевыми симптомами СПЯ являлись нерегулярность менструального цикла и клинические или биохимические признаки гиперандрогенемии. Совершенствование техники УЗИ, появление вагиналь-

ных датчиков с высокой разрешающей способностью привело к тому, что по Роттердамским критериям [3] СПЯ диагностировался при наличии одного из двух признаков: 1) 12 и более фолликулов диаметром 2–9 мм или 2) объем яичника >10 см³. Если диаметр единственного фолликула превышал 10 мм, УЗИ рекомендовалось повторить. Диагноз СПЯ рассматривался как вероятный при поликистозе одного яичника. Указанные признаки дополняли прежние критерии: 1) олигоановуляция или ановуляция; 2) гиперандрогенемия – повышение концентрации циркулирующих андрогенов; 3) гиперандрогенизм – клинические проявления гиперандрогенемии. По данным УЗИ, характерными признаками СПЯ являются мелкие кисты по периферии яичника, их расположение по типу нитки бус (симптом «жемчужного ожерелья»), гиперэхогенность стромы или увеличение объема стромы яичника. Но в Роттердамские критерии эти признаки не вошли.

Однако NIH- и роттердамские критерии СПЯ у подростков менее однозначны, чем у взрослых. В период пубертата менструальный цикл может быть ановуляторным, а умеренный гирсутизм и акне – физиологическими. Частота метаболического синдрома и ожирения в популяции подростков возросли без увеличения частоты поликистоза яичников [1]. Число исследований по соотношению концентрации андрогенов, индекса массы тела и стадии пубертата у здоровых подростков невелико [3]. В раннем пубертате у некоторых здоровых девочек-подростков возникает проходящая гиперандрогенемия, но в последующем устанавливается нормальный овуляторный менструальный цикл [4]. Критерии диагноза СПЯ у взрослых не всегда применимы к подросткам, т.к. в этом возрасте заболевание редко сопровождается классической симптоматикой [5]. Более того, у девушек-подростков возможно проведение только трансабдоминального УЗИ, менее информативного, чем вагинальное. По нашим данным, при трансабдоминальном сканировании

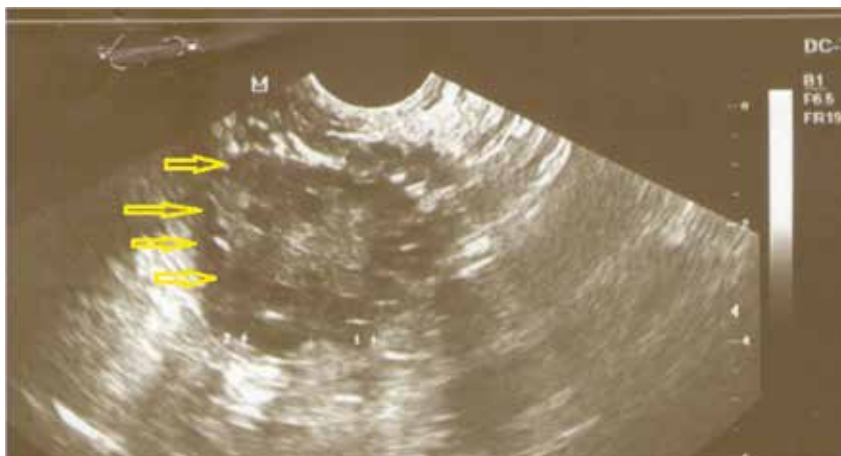


Рисунок 1. Эхографическая картина яичника при СПЯ. Видны множественные округлые и неправильной формы эхонегативные образования (часть из них отмечена стрелками) диаметром 0,5–0,9 см с однородным содержимым на фоне уплотненной стромы

частота выявления поликистозных яичников на 20–27% ниже, чем при вагинальном, а число обнаруженных кист меньше на 15–30%.

В 2006 г. были приняты [6] уточненные критерии СПЯ: 1) гиперандрогенизм (гирсутизм и/или гиперандрогенемия); 2) дисфункция яичников (олиго-ановуляторные циклы или поликистоз яичников по данным УЗИ) и 3) исключение других расстройств, сопровождающихся похожей клинико-лабораторной и инструментальной картиной (табл. 1). В настоящее время эти критерии считаются наиболее приемлемыми для диагностики СПЯ у подростков [7].

Этиология. Нет единого этиологического фактора, который мог бы объяснить проявления СПЯ. СПЯ – заболевание с мультигенным компонентом и явным влиянием внешних факторов, что приводит к многовариантной клинической картине [8, 9]. Генетическая причина СПЯ подтверждается семейной концентрацией случаев заболевания. В качестве генов-кандидатов обсуждаются гены, ответственные за метаболизм инсулина и стероидогенных энзимов.

R. Legro et al. [10] обследовали 115 сестер у 80 пробандов с СПЯ. У 46% сибсов обнаружили гиперандрогенемию (в том числе 22% – с полными признаками СПЯ), а у 24% – гиперандрогенемию при нормальном менструальном цикле. У братьев женщин с СПЯ отмечено увеличение

концентрации дигидроэпиандростерона [11]. У отцов девочек-подростков с СПЯ часто выявляется ожирение (94%) и метаболический синдром (79%). Причем, фенотипические признаки метаболического синдрома больных девочек соответствовали статусу отца, а не матери. У матерей в этих же семьях зарегистрированы ожирение (54,4%) или избыточный вес (11,4%), метаболический синдром (34%), СПЯ (14%) [12]. Девочки, подвергавшиеся пренатально действию избыточных концентраций андрогенов, в последующем страдали СПЯ. Вероятность СПЯ резко увеличивается при преждевременном половом созревании за счет гиперактивности коры надпочечников, повышенной концентрации инсулина, инсулиноподобного фактора роста I при сниженной концентрации белков, связывающих половые гормоны и инсулиноподобный фактор роста [13].

Патогенез СПЯ у подростков как реализация аномального пубертата сводится к 4 механизмам: 1) резкое увеличение секреции лютеинизирующего гормона; 2) усиление продукции андрогенов в коре надпочечников; 3) увеличение массы тела; 4) реализация резистентности к инсулину [14]. Гиперинсулинизм с высокой резистентностью к инсулину является начальным этапом нарушения стероидогенеза в яичниках и надпочечниках с избыточным выделением андрогенов [1].

Нарушение взаимодействия гипоталамуса-гипофиза-яичников выражается в резком усилении частоты пульсовой секреции лютеинизирующего гормона. Неизвестно, является ли это результатом первичной аномальной секреции гонадотропин-рилизинг гормона или нарушением обратной связи при низкой концентрации прогестина в условиях ановуляции. У большинства женщин с СПЯ (особенно с индексом массы тела <30) повышена концентрация лютеинизирующего гормона и соотношение концентрации лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Лютеинизирующей гормон стимулирует синтез андрогенов в текальных клетках яичника. Это происходит через синтез андростендиона (предшественник тестостерона и эстрогена) за счет цитохрома P-450c17a. Цитохром P-450c17a – единственный фермент, обладающий активностью 17α-гидроксилазы и 17,20-лиазы. Андростендион при участии 17β-гидроксистероид дегидрогеназы превращается в эстра-

диол. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I в синергизме с лютеинизирующим гормоном через цитохром P-450c17a стимулируют продукцию андрогенов в яичнике, одновременно блокируя в печени синтез белка, связывающего половые гормоны. Избыток циркулирующих в крови «свободного» или активного тестостерона стимулирует рецепторы андрогенов в пиложировой единице, приводя к гирсутизму и появлению акне [15].

Нарушение продукции андрогенов как причина СПЯ подтверждается отсутствием у части пациенток увеличения концентрации лютеинизирующего гормона. Дисрегуляция синтеза стероидов происходит за счет повышенной экспрессии гена цитохрома P-450c17 в текальных клетках яичника. В итоге активация 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы, 3β-гидроксистероид дегидрогеназы приводит к переводу предшественников андрогенов в тестостерон, что клинически манифестирует как ановуляция. Внутрияичниковая концентрация андрогенов служит

причиной появления массы мелких фолликулов без созревания доминантного фолликула.

Резистентность к инсулину/метаболический синдром – существенное условие ановуляции при СПЯ. Гиперинсулинемия стимулирует активность 17,20-лиазы, угнетает синтез белка, связывающего половые гормоны. В результате возникает гиперандрогения. Гиперинсулинизм клинически проявляется акантозом, избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа.

Клиническая картина. Принципы обследования. У подростков, в противоположность взрослым, клиническая картина СПЯ может быть неполной. У 70–75% подростков регистрируются нарушения менструального цикла. Это проявляется такими признаками ановуляции (по данным УЗИ – отсутствие ановуляции в 2-х циклах подряд), как первичная или вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, ановуляторные регулярные циклы. Тем не менее, у молодых пациенток с СПЯ иногда (2–3 раза

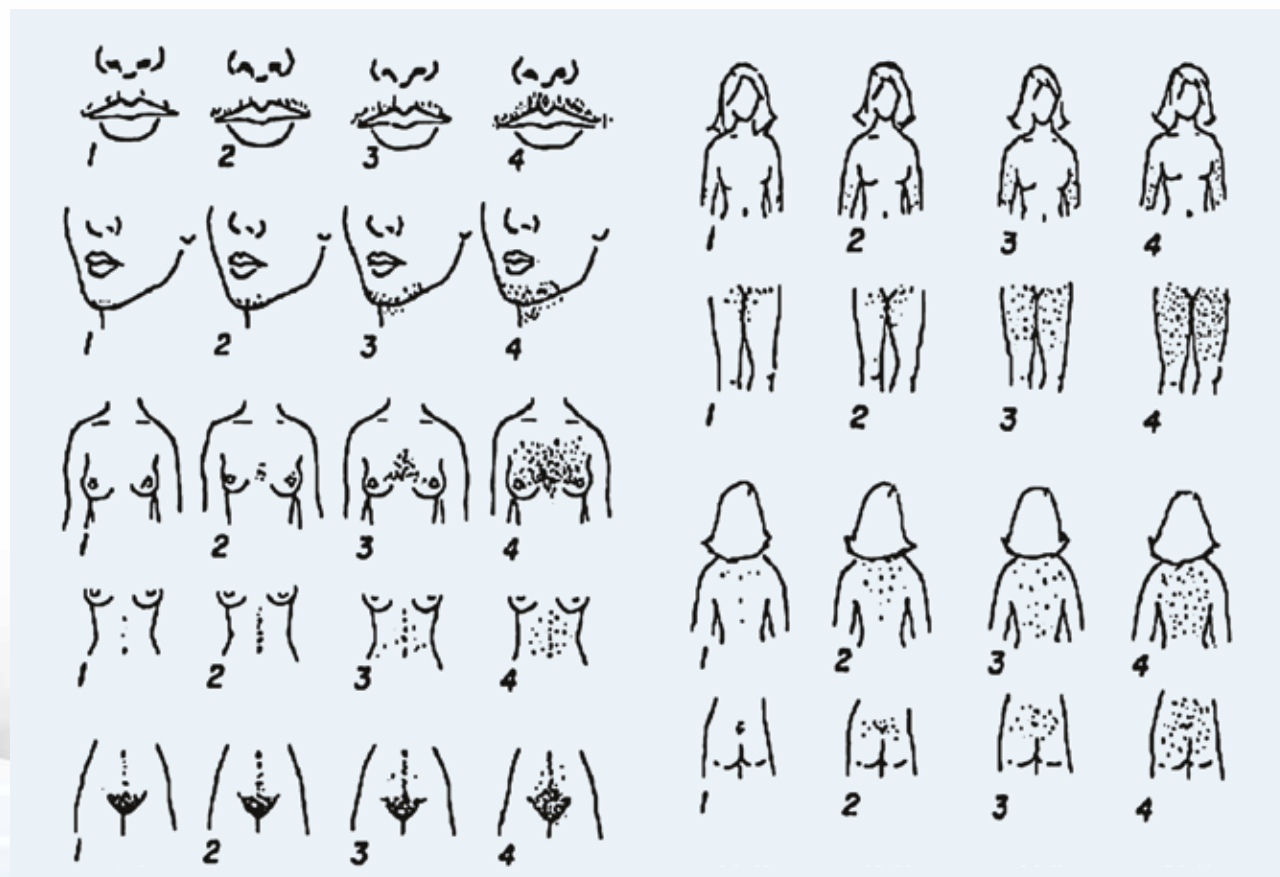


Рисунок 2. Шкала Ферримана-Галвея выраженности гирсутизма

Таблица 1. Состояния, требующие исключения при дифференциальной диагностике синдрома поликистозных яичников, по D. Ehrman [8]

Заболевание или состояние	Гиперандрогения и/или гиперандрогенизм	Олиго- или аменорея	Дифференциально-диагностические признаки	
			клинические	биохимические
Атипичная врожденная гиперплазия коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы	Да	Вариабельно	В семейном анамнезе бесплодие, гирсутизм	Увеличенная базальная (утренняя) или стимулированная АКТГ концентрация 17-гидроксипрогестерона
Синдром Кушинга	Да	Да	Артериальная гипертензия, стрии, легкость кровоизлияний в кожу	Повышена концентрация свободного кортизола в суточной моче
Гиперпролактинемия или пролактинома	Нет или умеренно. Вариабельно. Повышена концентрация дигидроэпиандростерон-сульфата	Да	Галакторея	Повышена концентрация пролактина в плазме
Первичный гипотериоидизм	Нет или умеренно	Может быть	Возможен зоб	Повышена концентрация тиреотропина в плазме. Концентрация тироксина умеренно снижена. Возможно повышение концентрации пролактина
Акромегалия	Нет или умеренно	Часто	Увеличение конечностей прогнатия, облик «дикого человека»	В плазме повышена концентрация инсулиноподобного фактора роста I
Вирилизирующие опухоли надпочечников или яичников	Да	Да	Выраженный гирсутизм, облысения по мужскому типу, клиторомегалия	В плазме существенно увеличена концентрация андрогенов
Раннее угасание функции яичников (преждевременный климакс)	Нет	Да	Возможно сочетание с аутоиммунными эндокринопатиями	В плазме повышена концентрация фолликулостимулирующего гормона. Концентрация эстрадиола в норме или умеренно снижена
Ожирение	Часто	Редко	Диагноз исключения	Нет
Лекарственные реакции (андрогены, вальпроевая кислота, циклоспорин)	Часто	Вариабельно	Для диагноза принципиально важен анамнез	Нет

в год) может быть спонтанная овуляция, что объясняет незапланированную беременность. Врач должен выяснить возраст менархе, регулярность циклов, число менструаций в год (в норме – не менее 10), наличие болей при менструациях.

Гиперандрогенизм клинически проявляется акне, гирсутизмом, об-

лысением по мужскому типу, диффузной алопецией, себореей, гипергидрозом. Гирсутизм регистрируется у 75% подростков с СПЯ. Волосистой покров появляется на лице, грудной клетке, спине, брюшной стенке, внутренней поверхности бедер. Для оценки гирсутизма пользуются шкалой Ферримана-Галвея. Наличие 8 и

более баллов для европеоидов является критерием гирсутизма (рис. 2).

Выраженность каждого из признаков СПЯ варьирует. Врач должен выяснить возраст появления акне, их распространенность, персистенцию, а также эффективность лечения и его эффективность и целесообразность.

Резистентность к инсулину, одна из основных характеристик СПЯ, регистрируется у подавляющего большинства пациенток. Клиническим выражением этого является избыточный вес, склонность к диабету 2 типа и акантоз («вельветовая кожа») в подмышечных впадинах и паховых областях. Однако толерантность к глюкозе может быть снижена даже у маловесных пациенток с СПЯ [16].

Особенности ультразвуковых исследований при СПЯ. Результативность УЗИ во многом зависит от опыта специалиста, качества аппаратуры, методики проведения исследования. Оптимальным является использование трансвагинального датчика. Трансабдоминальное исследование менее информативно, у тучных женщин вообще не имеет диагностической значимости. Трансабдоминальное исследование допустимо у лиц, не живущих половой жизнью, или при отказе пациентки от трансвагинального исследования. При трансабдоминальном УЗИ сканирование проводят при наполненном мочевом пузыре. Но его чрезмерное наполнение может сдавливать яичники и уменьшать их объем [17].

Для СПЯ характерно наличие в яичнике не менее 10 фолликулов в одной плоскости изображения, расположенных по его периферии, окруженных плотной стромой [18]. На фоне многочисленных фолликулов и увеличения яичников, экзогенность стромы кажется повышенной, но в действительности экзогенность стромы при СПЯ не отличается от экзогенности стромы у здоровых женщин. До настоящего времени не существует объективных критериев увеличения объема и экзогенности стромы. Объем стромы коррелирует с концентрацией андрогенов и, что важно для практического врача, с объемом яичников. Поэтому определение объема яичников косвенно соответствует объему стромы [19, 20]. При регулярных менструациях УЗИ назначают в раннюю фолликулярную фазу (3–5 день цикла). При наличии олиго- или аменореи сканирование можно проводить в любой день, либо на 3–5 день после прогестерон-индуцированного кровотечения. Перед проведением УЗИ следует выяснить, принимала ли пациентка оральные контрацептивы, т.к. они могут уменьшать размер яичников. Это может быть причиной ложноотрицательного диагноза. По Роттердамским критериям, женщины с яичниками нормальных размеров формально не соответствуют критериям СПЯ [17]. Однако, по мнению S. Franks [21], диагноз поликистоза яичников не зависит от приема контрацептивов. Поэтому обна-



Рисунок 3. Эхографическое изображение доминантного фолликула (стрелка). В отличие от СПЯ, фолликулов значительно меньше 10, они расположены ближе к центру яичника



Рисунок 4. Киста желтого тела (стрелка) располагается у поверхности яичника, в отличие от СПЯ, визуализируется только в одном яичнике, диаметр менее 3 см, стенки более плотные, при доплерографии по периферии – васкуляризация

ружение по данным УЗИ определенного числа фолликулов и увеличения объема яичников принципиально важно для клинициста. С учетом того, что подростки и молодые женщины с СПЯ нередко способны к овуляции, объем яичника $>10 \text{ см}^3$ может быть за счет доминантного фолликула (определяется как фолликул, продольный, поперечный или сагитальный размер которого превышает 10 мм) или желтого тела (рис. 3, 4).

Подобного рода картина требует повторного УЗИ в следующий менструальный цикл. Асимметричные по размеру яичники требуют исключения изоэхогенной кисты или кисты желтого тела. В протоколе обследования по поводу подозрения на СПЯ специалист должен отметить возраст пациентки, срок последней менструации, анамнез (олиго- или аменорею), получаемые препараты (оральные контрацептивы, агонисты

гонадотропин релизинг гормона, стимулирующие фертильность), указать число, размеры и экзоструктуру фолликулов, размер наибольшего фолликула (диаметры в 3 плоскостях), объем каждого яичника по формуле эллипсоида ($0,5 \times \text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота}$).

Но только результатов УЗИ недостаточно для диагностики СПЯ. При однократном исследовании у 23% женщин репродуктивного возраста обнаруживают поликистозные яичники, из них не более 10% имеют клиническую картину синдрома: бесплодие, аменорея, гирсутизм, ожирение [22, 23]. Требуется заключение клинициста по результатам комплексного обследования.

Дифференциальная диагностика [24, 25]. При дифференциальной диагностике (ДД) прежде всего необходимо исключить состояния, имеющие сходные клинические, лабораторные и инструментальные проявления (табл. 1).

Требуется ДД и отдельных проявлений СПЯ. Аменорея первичная – отсутствие менструаций у девочки-подростка до 18 лет (по американским данным – до 16). Вторичная аменорея – прекращение менструаций на 3–6 месяце у пациенток с ранее регулярным циклом.

Для практикующего врача важно помнить, что менструация – итог сложно и тонко сочетающихся психических, общесоматических, гипоталамических и гипофизарных факторов. Нарушение в любом из этих звеньев приводит к изменениям менструального цикла. Для овуляторного менструального цикла необходим циркадный ритм секреции гонадотропин-релизинг фактора, который стимулирует гипофиз к волнообразной выработке лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Как следствие этого происходит развитие фолликулов в яичнике, синтез эстрогенов, овуляция, образование желтого тела, которое, в свою очередь, синтезирует прогестерон. Расшифровка причин аменореи должна сводиться к обнаружению нарушений в одном или нескольких вышеописанных звеньях.

Причинами первичной аменореи могут быть синдромы Штейна-Левенталя, Тернера, Аддисона, адреногенитальный, Майера-Рокитанского-Кюстера, врожденная пойкилодермия Ротмунда-Томсона (сетчатое ливедо, пойкилодермия, катаракта, гипотрихоз, алопеция, акромикрия, гипоплазия большого пальца, лучевой и локтевой костей, низкий рост, гипоплазия гонад, генитальный инфантилизм, аномалии зубов и ногтей), фенотип Свайера, опухоли надпочечников и гипофиза с вирилизацией, краниофарингиомы, гипотиреоз. Анатомический дефект в виде *hymen aperforatum*, нарушение естественного сообщения между маткой и шейкой или шейкой и влагалищем (мюллеровская аномалия) может быть причиной ложноположительной диагностики первичной аменореи.

При диагностике вторичной аменореи врач должен, прежде всего, исключить беременность и менопаузу.

Аменорея может развиваться после употребления гормональных контрацептивов (2:1000 пользовательниц), особенно в подростковом возрасте. В целом это немногим чаще, чем аменорея у женщин, не принимавших эти препараты, однако успокаиваться нельзя, так как существуют сведения, что гормональные противозачаточные препараты могут способствовать развитию пролактиномы.

Психические потрясения, истерическое желание иметь ребенка, тяжелая работа, интенсивные занятия спортом, истощающие заболевания, курсы голодания являются причинами вторичной аменореи, точно так же как опухоли центральной нервной системы, яичников, гонадотропинрезистентные яичники, дефекты эндометрия воспалительного или искусственного (кюретаж) характера (постравматические синехии матки – синдром Ашермана).

Что должен делать врач при встрече с пациенткой, страдающей аменореей? Прежде всего, определиться с первичностью или вторичностью аменореи. Провести скрупулезное психосоматическое обследование. В зависимости от первичности или вторичности состоя-

ния пути диагностического поиска разнятся.

Первичная аменорея. Выделить следующие группы:

Молочные железы НЕ развиты. Матка есть. Нечастый вариант. Результат недостаточности секреции эстрогенов центральной (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) или периферической этиологии (дисгенезия гонад). Определить уровень гонадотропина. При низкой концентрации гормона – исключить гипоталамо-гипофизарную недостаточность. При высокой концентрации – исключить дисгенезию гонад (кариотип, Y-мозаицизм).

Молочные железы развиты. Матка НЕ обнаружена или резко гипопластична. Определить концентрацию тестостерона. При его низкой концентрации (соответствует показателям женщины), есть основания говорить о врожденной аплазии матки. Если концентрация тестостерона высока (мужской вариант концентрации) – определить кариотип. При наличии 46XY – работать с гипотезой тестикулярной феминизации.

Молочные железы развиты. Матка развита. Исключить варианты вторичной аменореи.

Молочные железы НЕ развиты. Матка НЕ развита. Редкий вариант. Определить концентрацию гонадотропина и сывороточного тестостерона. При этом концентрация фолликулостимулирующего гормона оказывается повышена, а тестостерон характеризуется нормальной «женской» концентрацией. Изучить кариотип (обнаруживают – мужской). Провести поиски яичников, вплоть до лапароскопии (если обнаружены – удалить, так как велик риск развития опухоли).

При обнаружении вторичной аменореи провести сбор анамнеза, клинический осмотр (исключить беременность; кюретаж; определить массу тела; наличие гирсутизма, галактореи; гипотиреоза), определить содержание сывороточного пролактина. При повышении его концентрации исключить опухоль головного мозга. При нормальном содержании пролактина дать прогестерон или проверка (предварительно

еще раз исключить беременность). При появлении кровотечения попытки остановить. При отсутствии кровотечения определить содержание гонадотропина. В случае повышенной концентрации можно говорить о первичной яичниковой недостаточности. При низкой концентрации – методами КТ или ЯМР исключить опухоль. Если диагноз опухоли снят, можно говорить о гипоталамической аменорее.

СПЯ характеризуется как урежением волосяного покрова скальпа, так и гирсутизмом. Волосы, как производное кожи, изменяются при острых (реже), хронических и наследственных заболеваниях. Для оценки волосяного покрова определяют густоту волос, их диаметр, твердость волосяного стержня, тип поперечного сечения (круглое, овальное, треугольное), постоянный диаметр на всем протяжении длины волоса или бамбукообразность, наличие залысин, границу роста на лбу и затылке, состояние бровей и ресниц, оволосение в подмышечных впадинах и на лобке (густота, граница роста, время появления). Так, форму волос (волнистые волосы становятся прямыми) изменяют оральные контрацептивы. Кроме того, эти препараты ухудшают качество волос из-за снижения концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови.

Причинами ускоренного или ненормально массивного выпадения волос могут быть интоксикации таллием, терапия цитостатиками, реже – производные кумарина и гепарина. Выпадение волос наблюдается на фоне приема витамина А и его производных; блокаторов β-адренорецепторов (селективных и неселективных), ангиотензинпревращающего фермента, Н₂-рецепторов; антибактериальных препаратов; нестероидных противовоспалительных средств; антикоагулянтов; производных 6-аминохинолона, триазола и гидроксихлорохина; тиреостатиков; нестероидных антиэстрогенных средств; препаратов α-интерферона; производных имидозола; антидепрессантов; противосудорожных; нейрелептиков; противопаркинсонических; кетоко-

назола; урикоостатических и урикозурических препаратов; пероральных контрацептивов; антигельминтных; лития; противогерпетических; допаминиметиков (бромокриптин); борной кислоты. Из других состояний к выпадению волос приводит дефицит железа, беременность, острые массивные кровопотери, дефицитное питание (особенно безбелковое и с низким содержанием микроэлементов). Заболевание кожи головы (псориаз, рубцовое перерождение, экзема), инфекционные болезни, особенно протекающие с высокой лихорадкой, гипотиреоз, редко – гипертиреоз, диффузные болезни соединительной ткани – все это сопровождается значительным урежением волосяного покрова. С алопецией текут энтеропатический акродерматит, недостаточность биотинидазы, точечные хондродисплазии, некоторые полипозы желудочно-кишечного тракта, миодистрофия.

В противоположность описанным признакам, гирсутизм характеризуется избыточным ростом волос у женщин на лице, груди, ягодицах, белой линии живота без признаков вирилизации. В диагностике гирсутизма надо учитывать семейные и расовые факторы, общее состояние пациентки. Азиатам свойствен скудный волосяной покров, жительницы северной Европы имеют значительно меньше волос на теле и лице, чем на юге. Иногда, даже при явных признаках синдромов, протекающих с гирсутизмом, избыточного оволосения не выявляется. В этих ситуациях врач должен выяснить у пациентки, не проводила ли она эпиляцию и каким образом (воск, выщипывание, бритва, электрокоагуляция и т.п.). Подростки очень чувствительны к своему внешнему виду и не склонны самостоятельно рассказывать о связанных с ним проблемах, что способно привести к недооценке степени гирсутизма.

Гирсутизм развивается при гиперплазии надпочечников из-за недостаточности 21-гидроксилазы, при синдроме Кушинга, при назначении глюкокортикоидов, андрогенов.

Если при гирсутизме, развившемся в подростковом возрасте, от-

сутствуют признаки вирилизации и нарушения овариально-менструального цикла, то говорят об идиопатическом гирсутизме. Причинами в таком случае является избыточная продукция тестостерона или его предшественника андростендиола яичниками.

Интенсивный очаговый рост волос на каком-либо участке тела может быть над артериовенозным соустьем, *spina bifida*. Усиленный рост волос на одной ноге, как и уменьшение волосяного покрова, по сравнению с противоположной ногой, может быть при ишиасе.

Сочетание гирсутизма с низким голосом, урежением волосяного покрова на голове, прыщами, гипертрофией клитора, атрофией молочных желез, олиго- и аменореей, приобретение мужских контуров тела носит название вирилизма. Вирилизация и аменорея, возникшие в пубертатном периоде, заставляют исключать СПЯ. Гирсутизм при СПЯ развивается медленно и, как правило, у подростков в клинической картине не доминирует. Быстрое прогрессирование гирсутизма или его резкое появление в сочетании с вирилизацией типично для андроген-продуцирующих опухолей (опухоли надпочечников, аренобластомы и лютеомы яичников).

Тотальный рост волос по типу лануго по всему телу – синдром Херцберг-Потян-Гебауера [26]. Объясняется гипотетическим пилоротропным фактором, циркулирующим при метастазирующих раках грудной и брюшной полостей. Клинически представляет собой приобретенный ланугообразный гипертрихоз при висцеральных неоплазмах (прежде всего – карциномы с метастазами). Менее ярко синдром наблюдается при голодной дистрофии, гипертиреозе, язвенной болезни, синдромах мальабсорбции. Проявляется резким ростом ланугообразных волос вначале на лице, носу, лбу, на затылке, верхней части спины. Отдельные волосы достигают длины 4 см. Особенно выражен гипертрихоз в подмышках и паховой области. Здесь волосы достигают такой длины, что полностью скрывают

гениталии. В моче – гипогонадотропинурия, гиперколтизурия. При неопластическом генезе синдрома ожидаемая длительность жизни не превышает 4 мес.

Акне – мультифакторное заболевание, обусловленное нарушениями кератинизации фолликулов, образования кожного жира, присоединяющейся пролиферацией *Propionibacterium acnes* с развитием воспаления. Ранние изменения заключаются в нарушении дифференциации эпителия, в результате чего ороговевающие клетки, окружающие жировой фолликул, буквально передавливают его. Образуются комедоны. Функция жировых желез во многом определяется андрогенами. Под их влиянием железа гипертрофируется и выделяет кожное сало в просвет фолликула. Внутрифолликулярные свободные жирные кислоты обладают положительным хемотаксическим эффектом к полиморфно-ядерным лейкоцитам и моноцитам. Жирные кислоты могут быть первичным стимулом фолликулярного гиперкератоза. Кожный жир – излюбленный субстрат для *P. acnes*, анаэробного дифтероида, играющего ключевую роль в развитии акне. Наряду с ним, фолликулярная микрофлора состоит из *Staph. epidermidis* и *Pityrosporum ovale*. Но только *P. acnes* выделяет липазу, гидролизующую триглицериды кожного жира до свободных жирных кислот. Этот же возбудитель выделяет фосфатазу, гиалуронидазу, протеазу, нейроаминидазу, которые увеличивают проницаемость фолликулярного эпителия. *P. acnes* продуцирует и низкомолекулярный фактор хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов. В процессе фагоцитоза бактерий освобождается гидролаза, еще больше разрушающая фолликулярную стенку. В итоге все содержимое – остатки кератина, липидов, волос – выдавливаются в дерму. Формируется пустула. При глубоком проникновении в дерму и выраженном воспалении возникают узелки или кисты. Разгрыбывается гранулематозная реакция и реакция на инородное тело. *P. acnes* далее провоцирует воспаление за счет активации C5a компонента по

классическому и альтернативному путям. В дифференциальной диагностике необходимо исключить контактные акне. Многие вещества при нанесении на кожу способны привести к образованию комедонов у лиц, предрасположенных к акне. Контактные акне могут быть:

- ❖ мазовые акне. Отмечаются у подростков, регулярно использующих мазевые препараты. На лбу и висках появляются закрытые комедоны. Предрасположены темнокожие субъекты;
- ❖ профессиональные акне. Множество веществ, используемых в промышленности, таких как каменноугольная смола, вар, пек, битум, минеральные масла могут вызывать акне. Характеризуются выступающими большими закрытыми комедонами, папулами, пустулами, узелками.

Наряду с этим, в дифференциальной диагностике акне следует исключить другие причины гиперандрогенизма, галакторею, вероятность приема анаболических гормонов, признаки синдрома Кушинга или дисфункцию щитовидной железы.

Ожирение диагностируется при превышении веса на 20% и более, по сравнению с нормой. Первичное ожирение (*adipositas simplex*) обусловлено переизбытком, что связано с семейными факторами и невротическими реакциями. Как следствие ожирения снижается толерантность к глюкозе, повышаются концентрации триглицеридов и холестерина, снижается содержание гормона роста. При ожирении возможна аменорея. Вторичное ожирение среди людей с избыточным весом наблюдается всего в 1% случаев. Из этой соевой части наиболее распространенная причина вторичного ожирения – эндокринологические нарушения. Синдром Кушинга с избыточной концентрацией кортикостероидов также относится к этой группе, характеризуясь типичным отложением жира на туловище и шейно-затылочной области при относительно тонких конечностях. В качестве других причин можно сослаться на инсулиномы

и гипотиреоз. В последнем случае избыточный вес обусловлен не только ожирением, но и задержкой воды. Мягкие формы гипотиреоза встречаются часто, диагностируются плохо. Характерно диффузное ожирение и повышение холестерина в крови. Гипоталамические формы ожирения комбинируются с несхарным мочеизнурением или с гипогонадным гипогонадизмом. Причинами могут быть травмы, метастазы, краниофарингиомы, энцефалиты, внутричерепная гипертензия и симптом пустого турецкого седла. При болезни Альстрема, наряду с ожирением, развивается слепота за счет дегенерации сетчатки, прогрессирующая внутренняя тугоухость и сахарный диабет. Синдром Лоуренс-Муна-Бада-Бидля, наряду с ожирением, проявляется слабоумием, деформациями черепа, поли- или синдактилией, экстрапиримидными нарушениями моторики, пигментным ретинитом. На КТ головного мозга могут обнаруживаться нарушения дифференциации белого и серого вещества, субатрофия коры больших полушарий. Синдром Морганьи-Стюарта-Морреля диагностируется по ожирению в сочетании с гиперостозом лобной кости, гирсутизмом и в ряде случаев – отставании в умственном развитии.

Тактика педиатра. Лечение СПЯ комплексное. В специальных условиях проводится назначение комбинированных оральных контрацептивов, прогестина, антиандрогенов, метформина с целью повышения чувствительности к инсулину [27, 28]. Задачей педиатра является раннее выявление подростков с вероятным СПЯ и проведение мероприятий по модификации образа жизни [29]. Предупреждение ожирения или снижение веса (включение в питание кролика, индейки, нежирных сортов мяса, овощей, фруктов) у подростков с избыточной массой тела – важнейшее условие продления сроков фертильности, профилактики сахарного диабета 2 типа и акне. Снижение массы тела на 7% и физические упражнения длительностью не менее 2 часов в неделю

оказываются эффективнее в профилактике диабета, чем назначение метформина [30]. Снижение массы тела сопровождается восстановлением функции яичников, повышением концентрации связывающего половые гормоны глобулина, снижением концентрации сывороточного тестостерона.

Заключение

Синдром поликистозных яичников – нередкое состояние у подростков и молодых женщин, связанное с нарушением фертильности, метаболическими расстройствами и следующими за ними повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф. Диагностика СПЯ в подростковом воз-

расте запаздывает, т.к. в этот период возможны физиологические ановуляторные циклы и умеренный гирсутизм. Задача педиатра – обращать внимание на признаки СПЯ, своевременно направлять девушек-подростков к специалистам, проводить симптоматическую терапию (модификацию образа жизни). ■

Список литературы

1. Buggs C., Rosenfield R. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrin Metabol Clin N Am.* 2005; 34 (3): 677–705.
2. Stein I., Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstret. Gynecol.* 1935; 29 (2): 181–191.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group: revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81 (1): 19–25.
4. Apter D., Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1990; 71 (4): 970–974.
5. Mortenson M., Rosenfield R., Littlejohn E. Functional significance of polycystic-sized ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006; 91 (10): 3786–3790.
6. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Position Statement: criteria for the defining polycystic ovary syndrome as predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endo Metab.* 2006; 91 (11): 4237–4245.
7. Brien R., Emans S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J. Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008; 21 (3): 119–128.
8. Ehrman D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352 (12): 1225–1236.
9. Prapas N., Karkanaki P., Pranas I. et al. Genetic of polycystic ovary syndrome. *Hippokratia.* 2009; 13 (4): 216–223.
10. Legro R., Driscoll D., Strauss J. et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95 (25): 14956–14996.
11. Legro R., Kunselman A., Demers L. et al. Elevated Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as the Reproductive Phenotype in the Brothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (5): 2134–2138.
12. Leibel N., Baumann E., Kocherginsky M. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (4): 1275–1283.
13. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (7): 2283–2287.
14. Emans S. Androgen abnormalities in the adolescent girl. In: Emans S., Laufer M., Goldstein D. (Eds.) *Pediatric and Adolescent Gynecology*, (5th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Pp. 287–333.
15. Hassan A., Gordon C. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19 (4): 389–397.
16. Dunaif A., Fulghesu A., Cucinelli F. et al. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrin Metabol.* 1988; 66 (1): 131–139.
17. Balen A., Laven J., Tan S., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003; 9 (6): 505–514.
18. Adams J., Franks S., Polson D. et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet.* 1985; 2 (8469–70): 1375–1379.
19. Buckett W., Bouzayen R., Watkin K. et al. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 1999; 14 (3): 618–621.
20. Kyei-Mensah A., LinTan S., Zaidi J., Jacobs H. Relationship of ovarian stromal volume to serum androgen concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998; 13 (6): 1437–1441.
21. Franks S., Adams J., Mason H., Polson D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12 (3): 605–632.
22. Polson D., Adams J., Wadsworth J., Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet.* 1988; 1 (8590): 870–872.
23. Lakhani K., Seifalian A., Atiomo W., Hardiman P. Polycystic ovaries. *Br J Radiol* 2002; 75 (889): 9–16.
24. Siegenthaler W. (Hrsg.) *Differentialdiagnose innerer Krankheiten.* – 17. neubearbeitete Auflage. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1993.
25. Green H., Glassock R., Kelly M. (Ed.) *Introduction to clinical medicine.* – Ontario: B.C. Decker Inc., 1991. – 794 pp.
26. Lancaster E. *Paraneoplastic disorders.* Continuum (Minneapolis). 2015 (2 Neuro-oncology): 452–475.
27. Vause T., Cheung A., Sierra S. et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32 (5): 495–502.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Polycystic ovary syndrome.* Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009. ACOG practice bulletin; no. 108.
29. Hamidreza M., Potdar N., Gleeson H. How to Manage an Adolescent Girl Presenting With Features of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS); An Exemplar for Adolescent Health Care in Endocrinology. *Disclosures Clin Endocrinol.* 2014; 81 (5): 652–656.
30. Diabetes prevention Program Research Group: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (6): 393–403.

Впервые опубликовано в журнале «Лечение и профилактика», №2 (18), 2016 г., стр. 38–46.

Do 6–8 year old girls with central precocious puberty need routine brain imaging?

Paul B. Kaplowitz

Division of Endocrinology, Children's National Health System, Washington, DC, USA

Background. The subject of whether all girls with central precocious puberty (CPP) require brain imaging is controversial.

Findings. A review of the major papers concerning this topic published since 1994 was conducted looking primarily at the frequency of occult intracranial lesions, particularly brain tumors, in girls with CPP. While CNS abnormalities are frequently noted (8–15%), the proportion of previously unknown findings requiring intervention in 6–8 year old girls is very small, in the range of 0–2%.

Conclusion. While MRI should still be done in boys and in girls with onset of puberty younger than age 6 and in boys, ordering an MRI should not be routine in 6–8 year old girls with CPP.

Suggestions are made as to how to approach the decision-making process with the parents regarding brain imaging in asymptomatic 6–8 year old girls with CPP.

Keywords: Precocious puberty, Brain tumor, Astrocytoma, Glioma, Brain imaging, Pituitary microadenoma.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Although there is much evidence that female puberty is starting earlier now than in the past [1, 2], the widely accepted definition of central precocious puberty (CPP) remains onset in girls before age 8 and in boys before age 9. It is considered essential by many pediatric endocrinologists to order brain imaging in all children with CPP to rule out the possibility of a CNS lesion such as a brain tumor which might require intervention. This commentary will explore some of the findings which have been used to support this and why it might be time to revise this recommen-

dation, at least for girls presenting with CPP at greater than 6 years of age.

It has long been known that most cases of girls with CPP are idiopathic, and estimates during the 1970s and 1980s put this figure at about 80%. With the widespread use of CNS imaging beginning in the early 1980s, small occult CNS lesions could be detected in asymptomatic girls with CPP, leading to concerns that these lesions, including tumors such as astrocytomas and gliomas, might be missed unless all girls with CPP underwent brain imaging. However, in a 1995 report, Bridges et al at Middlesex Hospital in London [3] reported finding no small asymptomatic lesions in their series of 91 girls with CPP, 6 of whom had previously diagnosed intracranial pathology (2 with tumors), and concluded that obtaining brain imaging on all girls with CPP could not be justified.

A larger series of patients in a 2000 European study involving 304 girls with CPP who underwent brain imaging found that 18,4% had a CNS lesion, of which half were previously known. Of the CNS lesions found, 8,5% were newly discovered, though the number involving neoplasms was smaller [4].

Interestingly, the authors reported no significant age-related differences in the chances of finding a CNS abnormality, with 7% of girls between ages of 7 and 8 having a CNS finding. A 2002 study from France [5] asked the question of whether the 1999 article based on the 1997 PROS study, which proposed a cut-off of 7 years for when puberty should be considered precocious and require evaluation [6], would result in missing important CNS lesions. The French study looked at 197 girls with CPP evaluated from 1982 to 2000 and found 11 (6%) with a CNS abnormality, but age of onset was a critical factor; in girls with onset under age 6, 19% had a CNS lesion whereas between the ages of 6 and 8, the incidence was only 2%. The authors sought to develop a predictive model which could identify a group of girls at such low risk that CNS imaging could be safely avoided. Using this model, they reported that age <6 years or estradiol >45thile identified all girls with occult intracranial lesions (OCIL). When the model was applied to a larger group of 443 girls from seven centers in six European countries [7], the results were similar: 98% of girls with pubertal onset after age 6 had idiopathic

CPP while 2% had an OICL, but for the group with puberty onset before age 6, 29% had an OICL. Using an estradiol cutoff of >45thile for girls with CPP according to the distribution of values at each center identified all 6 girls with onset over age 6 who had an OCIL, but of those who had an estradiol >45thile, only 3% had an OCIL, still a small proportion. In an editorial accompanying this article, Stanhope reviewed the existing literature on occult intracranial tumors in CPP and concluded that «the previous recommendation of denying neuroimaging to girls with CPP made by Bridges et al can no longer be substantiated. It is unfortunate to miss the diagnosis of an early and treatable hypothalamic tumor, such as an astrocytoma, especially as magnetic resonance imaging does not involve ionizing radiation» [8].

One problem with the approach of using estradiol as a key part of decision-making for ordering brain imaging is that it would still require that imaging be done on nearly half of girls with CPP. Furthermore, estradiol levels are notoriously difficult to interpret. Unlike in males where consistently rising testosterone levels during puberty allow one to estimate how far along in the pubertal continuum a boy falls, estradiol levels are less reliable. Even with the more sensitive assays which can detect levels as low as 5 pg/mL, it is not unusual to find girls who are clearly progressing through puberty with pubertal LH values but estradiol levels which are not elevated, as well as estradiol levels in the range of 30 pg/mL in girls who during follow-up prove to have premature thelarche, not CPP. Also given that different labs use different assays for estradiol, it would fall upon every center to pool enough results to determine their 45thile cutoff to discriminate idiopathic CPP from CPP due to an OICL, a difficult task.

In 2007, a conference including pediatric endocrinologists from the North American and European societies was held to produce a consensus paper on the use of GnRH analogues in children. One of the topics addressed was the need for brain imaging in CPP, which appears to be routine in most European centers but is not as consistently recommended for 6–8 year old girls in US cen-

ters. The consensus paper [9] acknowledges this, and stated.

CPP may be a sign of central nervous system pathology. Unsuspected intracranial pathology has been reported in 8% of girls and 40% of boys without neurologic findings or neurofibromatosis. The percentage of children with unsuspected intracranial pathology decreases with age. Only 2 to 7% of girls who have onset of CPP between the ages of 6 and 8 years have unsuspected pathology, and only ~1% have a tumor such as a glioma or astrocytoma. Factors that may decrease the likelihood of finding a tumor include racial/ethnic background, family history of CPP, and adoption.

Conclusions. All boys with CPP and girls with CPP at <6 years of age should have a head MRI. *It is controversial whether all girls who develop CPP between 6 and 8 years of age require head MRI.* Girls with neurologic findings and rapid pubertal progression are more likely to have intracranial pathology and require an MRI examination (BII).

A 2012 study from Copenhagen reviewed imaging findings in 229 girls with CPP evaluated during a 16 year period between 1993 and 2009 who underwent a brain MRI [10]. Of these, 54 had an abnormal study but 21 were previously known findings, 20 were categorized as incidental findings including pineal cysts and four pituitary microadenomas, and 13 had new findings on MRI, which included five arachnoid cysts, two hypothalamic hamartomas, and only one (0,5%) newly discovered tumor requiring surgery, a pilocytic astrocytoma. Nonetheless, the authors of this study concluded that «A high frequency of 6–8 year old girls with precocious puberty in our study had a pathological brain MRI, which could not be predicted from any clinical nor biochemical parameters. Thus, we believe that girls with precocious pubertal development of central origin before 8 years of age should continue to be examined by a brain MRI».

The most recent study on this topic published in December 2014 presents findings in 182 girls with breast development onset before age 8 and a diagnosis of CPP evaluated at the Bambino Gesù General Hospital in Rome between Jan-

uary 1990 and December 2012 [11]. All had MRIs with a detailed examination of the hypothalamic-pituitary area. Normal MRIs were found in 157 (86%) while in 14 (8%) incidental abnormalities were found, 5 had microadenomas, and only 6 (3%) had pathological abnormalities, all hamartomas with no tumors requiring surgery. What is important is that all the girls with hamartomas had onset of puberty before age 6 (mean age 1,87 years), and had higher baseline and stimulated LH, FSH and estradiol than girls with idiopathic CPP. There was no difference in LH levels between the five girls with microadenomas and those without; also the microadenomas that were reimaged did not increase in size and one disappeared. The authors also pointed out the importance of a family history of CPP, as 46 of the girls in their study had a mother or other relative with menarche at age 10 or younger, and none had a hamartoma or other important CNS finding. The authors therefore questioned whether routine MRI is needed in girls older than age 6 with CPP, particularly those with a family history, and concluded that better evidence-based criteria to help with clinical decision making were needed.

So how should we use the ample data from the studies cited above to inform the decision as to whether to order brain imaging in patients with CPP? There is no argument that all boys with CPP, girls with CPP with onset before age 6, and any girl with clinical findings indicating the possibility of a CNS lesion (e.g. severe frequent headaches, changes in vision or new onset seizures) need brain imaging as the yield of new findings which may affect clinical management is significant. The real issue is what to do about girls with CPP onset between ages 6 and 8 with no CNS-related symptoms, who form the great majority of CPP patients seen by pediatric endocrinologists. While rare girls in this category will harbor an OICL, we should also consider the costs of doing so many brain MRIs or CTs to find such a small number (estimated to be in the range of 1%) of tumors such as astrocytomas and gliomas which will require surgery. (It should be acknowledged that there is no consensus as to how frequent a serious finding must be to justify expensive

imaging studies for many conditions in medicine). Although brain MRIs do not expose the child to ionizing radiation, they are significantly more expensive than CT scans. The average charge in the US in 2014 was \$2600, which does not include the charge for the neuroradiologist interpreting the study, as well as sedation which is often needed in children, and IV administration of contrast agents, both of which increase the risk of the procedure. There is also the consideration that ordering a brain MRI increases parental anxiety and may be quite stressful for the child. Furthermore, doing MRIs on girls with CPP at low risk for OICL will result in picking up minor incidental findings like pituitary microadenomas, which as pointed out [11], are very unlikely to be related to CPP. They rarely, if ever, increase in size during follow-up exams but may result in additional lab testing, a visit to a neurosurgeon and in many cases at least one more MRI.

Part of the reason the incidence of tumors in 6–8 year old girls with CPP is so low in recent studies may be that the incidence of CPP in this age group has increased, as part of a larger trend towards earlier puberty in girls, the cause

of which has been much debated but is likely due at least in part to the obesity epidemic [12]. The study from Copenhagen of 449 girls evaluated for early puberty between 1993 and 2007 found a significant increase after 2003 of both CPP onset before age 8 and early puberty onset between the ages of 8 and 9 [13]. As we are seeing more healthy (but often heavy) girls maturing earlier, it is perhaps not surprising that the proportion with OICL, which was never large, has become very small.

One issue many of us grapple with is the legal implications of missing a brain tumor in a child with CPP. My approach to this is to point out to the parents that the risk of finding a tumor in an asymptomatic 6–8 year old girl with CPP is at most 1%, and that I would not recommend brain imaging given that small risk. I have found that most parents do not push for imaging when it is presented that way, but if they cannot live with even that small amount of uncertainty, then it makes sense to order the MRI. However, if they are informed of the small risk and included in the decision-making process, I believe that the chance of medicolegal challenges in the unlikely event that a CNS tumor is

eventually found is reduced significantly. We are all well-intentioned providers wanting to provide the best care for our children and their families, but in this situation, routine MRIs in all girls with CPP may not be the optimal approach. Until we have more reliable guidelines to identify the rare child with CPP and an OICL, it may be best to review the available evidence with the parents and get their input before making a final decision on brain imaging.

Conclusion

Considering the very low frequency of finding brain tumors which require intervention in 6–8 year old girls with CPP and no CNS-related symptoms, it is proposed that brain imaging not be ordered routinely but discussed with the family after explaining both the benefits and risks as noted above.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.


Acknowledgements

I would like to thank Dr. Radha Nandagopal for her critical review of this manuscript. ■

References

1. Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C., et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99 (4): 505–12.
2. Biro F.M., Galvez M.P., Greenspan L.C., et al. Pubertal assessment method and baseline characteristics in a mixed longitudinal study of girls. *Pediatrics*. 2010; 126 (3): e583.
3. Bridges N.A., Christopher J.A., Hindmarsh P.C., Brook C.D.G. Sexual precocity: sex incidence and etiology. *Arch Dis Child*. 1994; 70: 116–8.
4. Cisternino M., Arrigo T., Pasquino A.M., et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13: 695–701.
5. Chalimeau M., Chemaitilly W., Trivin C., Adan L., Breart G., Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics*. 2002; 109: 61–7.
6. Kaplowitz P.B., Oberfield S.E., the Drug and Therapeutics and Executive Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty in precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. *Pediatrics*. 1999; 104: 936–41.
7. Chalimeau M., Charalambois G., Hadjia Tanasiou M.D., et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: Validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr*. 2003; 143: 445–50.
8. Stanhope R. Gonadotrophin-dependent precocious puberty and occult intracranial tumors: Which girls should have neuro-imaging? *J Pediatr*. 2003; 143: 426–7.
9. Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A., et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123: e752–762.
10. Mogensen S.S., Aksglaede L., Mouritsen A., Sorensen K., Main K.M., Gideon P., Juul A. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e29829.
11. Pedicelli S., Alessio P., Scire G., Cappa M., Ciafarani S. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 99: 4455–61.
12. Kaplowitz P.B. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics*. 2008; 121 Suppl 3: S208–17.
13. Mogensen S.S., Aksglaede L., Mouritsen A., et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1393–401.

First published in «*International Journal of Pediatric Endocrinology*», N9, 2016, p. 1–4.



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 54 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Эффективность цефалоспоринов III поколения цефиксима (супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей



Е.В. Середа – д.м.н., профессор,
Л.К. Катосова – д.б.н., профессор, И.К. Волков – д.м.н.
Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Лечение острых, рецидивирующих и хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей, несмотря на достигнутые успехи, остается одной из важных и далеко не решенных проблем педиатрии и детской пульмонологии. Антибиотикотерапия является одним из важнейших компонентов комплексного лечения заболеваний органов дыхания у детей. Оптимизация антибиотикотерапии при лечении заболеваний органов дыхания должна подчиняться основным принципам, с одной стороны, соответствия строгим показаниям и адекватного выбора наиболее эффективного препарата с учетом антибиотикограммы и, с другой – отказа от необоснованного назначения антибиотика. Необходимо учитывать тяжесть течения и период заболевания, чувствительность микрофлоры бронхов к назначенному препарату, наличие и характер побочных явлений антибиотика, а также дозу препарата с учетом возрастных особенностей. Выбор антибактериального препарата и путей его введения у детей до сих пор представляет сложную задачу для врача, особенно при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

Ключевые слова: педиатрия, клинические исследования.

В настоящее время фармацевтическая промышленность располагает огромным арсеналом антибактериальных пероральных средств, которые находят широкое применение в практике в связи с наличием лекарственных форм, предназначенных для детей, в виде суспензий, сиропов, таблеток с соответствующей дозировкой. Оценивая классические пути введения антибиотиков, а именно парентеральный (внутривенный и внутримышечный) и пероральный, в ряде случаев у детей следует отдать предпочтение последнему, как наиболее щадящему, исключающему психотравмирующий эффект. Парентеральный путь введения препарата, зарекомендовавший себя как основной метод лечения болезней органов дыхания, при многих несомненных достоинствах (точность дозирования, высокие пиковые концентрации) не лишен недостатков. Это, в первую

очередь, связано с опасностью возможного переноса инфекции, вероятностью послеинъекционных осложнений, а также психотравмирующим действием инъекций как болезненного фактора. Все это диктует необходимость дифференцированного подхода к выбору методов введения антибиотиков и разумного ограничения показаний к парентеральному введению препаратов у детей.

Особого внимания заслуживает также внедрение в детскую практику «ступенчатого» метода лечения, сокращающего сроки парентерального введения антибиотиков до 2–5 дней. Он заключается в переходе на прием адекватного антибиотика внутрь перорально при наметившемся положительном клиническом эффекте.

Трудно переоценить значение создания новых пролонгированных форм антибиотиков, способствующих сокращению кратности их вве-

дения и обладающих не только широким спектром действия, но и низкой токсичностью, что особенно важно для детей.

Использование антибиотиков внутрь, особенно пролонгированных форм, значительно уменьшает риск распространения инфекционных заболеваний, снижает нагрузку на медицинский персонал и позволяет шире применять препараты как в стационаре, так и в поликлинических условиях.

Однако следует подчеркнуть, что прием антибиотиков внутрь (оральная антибактериальная терапия) как стартовое лечение наиболее показано при легких и среднетяжелых формах болезни, в том числе при заболеваниях верхних дыхательных путей, несложных острых пневмониях и обострениях хронических и рецидивирующих воспалительных бронхолегочных заболеваний.

Многолетний клинико-бактериологический мониторинг, проведенный в НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, позволил установить, что микробный спектр при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей в периоде обострения представлен в основном 3 пневмотропными микроорганизмами [1]. При этом *Haemophilus influenzae* является доминирующим причинным фактором инфекционного процесса, составляя 61–70%, из которых в 27% случаев она находится в ассоциации с *Streptococcus pneumoniae*. *Streptococcus pneumoniae* выделяется у 36% больных. Значительно реже определяется участие в этиологии хронического воспаления *Branchamella catarrhalis* – 4–10%, *Proteus mirabilis* – 2,2%, *Klebsiella pneumoniae* – 1,1%, *Streptococcus pyogenes* – 1,1%, *Staphylococcus aureus* – 0,1% [1].

Учитывая распространенность устойчивых к препаратам пеницилинового ряда и макролидам штаммов микроорганизмов, а также их высокую б-лактамазную активность, в том числе *Haemophilus influenzae* и *Branchamella catarrhalis*, препаратами выбора при рецидивирующих и хронических заболеваниях органов дыхания являются цефалоспорины II и III поколения.

Сравнительное изучение бактериологической активности цефалоспоринов I, II и III поколений по отношению к пневмотропным бактериям, выделяемым при бронхолегочных заболеваниях у детей, позволило установить высокую бактериологическую активность цефалоспоринов III поколения (табл. 1).

Таблица 1.

Парентеральные				
		<i>Str. pneumonie</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Br. catarrhalis</i>
I поколение	Цефазолин	100	34	
	Цефамизин	97	35	
II поколение	Цефуроксим	100	95	
III поколение	Цефтриаксон	96	100	
Пероральные				
		<i>Str. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Br. catarrhalis</i>
I поколение	Цефалексин	98	12	–
II поколение	Цефаклор	96	88	100
	Цефуроксим	95	97	95
III поколение	Цефиксим (супракс)	96	100	100

При этом четко показано отсутствие существенной разницы в активности парентеральных и пероральных форм антибиотиков по отношению к основным этиологически значимым микробам при данной патологии [2]. Все это обосновывает применение пероральных форм цефалоспориновых антибиотиков III поколения при рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваниях.

В последние годы внимание педиатров привлечено к полусинтетическому оральному цефалоспориновому антибиотику III поколения цефиксиму (супракс), характеризующемуся широким спектром действия и высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*, в том числе лактамазообразующих бактерий, большинства штаммов энтеробактерий, таких, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и пр., а также в отношении протеев [3, 4, 5].

Супракс обладает бактерицидным механизмом действия, и по степени активности против *Haemophilus influenzae* и *Branchamella catarrhalis* он не уступает парентеральным цефалоспорином III поколения, характеризуется пролонгированной фармакокинетикой, созданием эффективной концентрации в крови и очагах воспаления, в тканях и жидкостях организма. Важным является образование эффективной концентрации цефиксима в мокроте (0,016–0,04), в легочной ткани (0,04–0,22) и в других тканях верхних дыхатель-

ных путей. Минимальная подавляющая концентрация цефиксима составляет: в отношении *Streptococcus pneumoniae* – 0,01–0,25, *Haemophilus influenzae* – 0,06–0,25, *Branchamella catarrhalis* – 0,01–0,8 [3, 6]. Достоинство препарата заключается также в наличии детской лекарственной формы для приема внутрь в виде суспензии (для детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет в дозе 8 мг на 1 кг массы) и капсул (для детей старше 12 лет в дозе 400 мг), обладающих пролонгированным действием, что обеспечивает однократный прием антибиотика.

Основными показаниями для назначения цефиксима (супракса) у детей являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей при установленной или вероятной этиологии воспаления, вызванной чувствительными штаммами микробов (табл. 2).

Курс лечения цефиксимом (супраксом) при острой пневмонии составляет 7–10 дней, при обострении рецидивирующего бронхита – 7–10 дней, при обострении хронических воспалительных бронхолегочных заболеваний – 10–14 дней и более.

Высокая клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима (супракса) доказана, в том числе при многоцентровых исследованиях у детей при заболеваниях органов дыхания [4, 5, 6, 7, 8].

Нами проведено изучение эффективности и безопасности супракса у 61 ребенка в возрасте 3–15 лет при обострениях рецидивирующего бронхита (15 детей), хронических воспалительных бронхолегочных за-

Таблица 2.

В виде первичного (стартового препарата) при легком и среднетяжелом течении заболевания (с учетом этиологии)	При установленной или вероятной этиологии воспаления, вызванной чувствительными штаммами микробов
Синусит	<i>Haemophilus influenzae</i>
Средний отит	<i>Branchamella catarrhalis</i>
Тонзиллит	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Тонзиллофарингит	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Рецидивирующий бронхит (обострение)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Хроническая пневмония (обострение)	<i>Proteus mirabilis</i>
Как альтернативный препарат при отсутствии клинического эффекта от применения другого первичного антибиотика	
При резистентности этиологического агента воспаления к другим группам антибиотиков (пенициллины, макролиды)	
При «ступенчатой» терапии для продолжения лечения после наметившегося положительного эффекта от применения парентеральных цефалоспоринов	

Таблица 3.

Вид возбудителя	До лечения, частота выделения бактерий (абс. число)	Эрадикация бактерий через 6–7 дней (на фоне лечения)	
		абс. число	%
<i>H. influenzae</i>	16	15	94
<i>B. catarrhalis</i>	4	4	100
<i>Str. pneumoniae</i>	7	5	71,4
Всего	27	24	88,9

* Наряду с эрадикацией указанных штаммов у 4 детей при выделении *H. influenzae* до лечения на фоне приема цефиксима был выделен пневмококк

болеваний (46 детей), развившихся в результате неблагоприятного исхода острых пневмоний с формированием хронического бронхита на основе пневмосклероза, деформации бронхов и бронхоэктазов, а также на фоне врожденных пороков развития бронхов и легких. Все дети в периоде обострения бронхолегочного процесса получали наряду с супраксом комплексную терапию, включающую муколитические, мукорегуляторные и бронхоспазмолитические препараты по показаниям, кинезитерапию. Клиническая эффективность выявлена у 54 из 61 (88,6%) больного. Она характеризуется:

- ❖ улучшением общего состояния (в среднем на 4-й день);
- ❖ уменьшением кашля (на 3–4-й день);
- ❖ уменьшением количества выделяемой мокроты (на 3–5-й день);
- ❖ улучшением реологических свойств мокроты (на 5–6-й день);
- ❖ уменьшением физикальных изменений в легких и их распро-

странности (на 4-й день);

- ❖ улучшением функциональных показателей (ОФВ, ФЖЕЛ, МОС_{25–75}) (на 12-й день);
- ❖ нормализацией гематологических сдвигов (на 6–10-й день).

Клиническая эффективность препарата подтверждается результатами бактериологических исследований. Эрадикация микробов из мокроты или бронхиального секрета к 6–7-му дню лечения супраксом наблюдалась:

- ❖ при высеве *Haemophilus influenzae* – у 94% больных;
- ❖ при высеве *Branchamella catarrhalis* – у всех больных;
- ❖ при высеве *Streptococcus pneumoniae* – у 74,4% больных (табл. 3).

Однако у 4 детей при эрадикации *Haemophilus influenzae* на фоне приема цефиксима был выделен *Streptococcus pneumoniae*. Возможно, у этих больных имела место реинфекция.

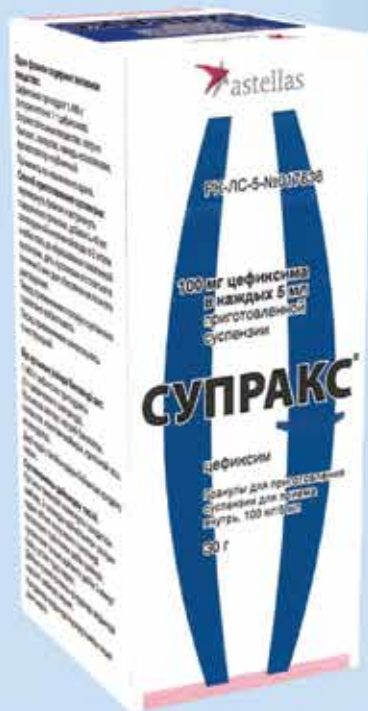
Как правило, дети хорошо переносят препарат, и побочных эффектов не наблюдалось.

В заключение следует отметить высокую эффективность нового пе-

рорального цефалоспоринового антибиотика III поколения цефиксима (супракс) при лечении острых, рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Наличие детской лекарственной формы (суспензии), пероральный способ приема 1 раз в сутки, широкий спектр действия, высокая чувствительность основных этиологически значимых бактерий, отсутствие выраженных побочных эффектов, щадящий метод лечения – все это ставит препарат в число перспективных антибактериальных средств в педиатрической практике, что особенно важно при нарастании резистентности микробов к другим антибиотикам. Эти качества позволяют применять супракс у детей раннего и старшего возраста не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях при заболеваниях органов дыхания, в том числе при лечении рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач».



- пероральный цефалоспориин III поколения
- обладает высокой устойчивостью к действию бета-лактамаз
- приятный клубничный вкус

СУПРАКС®

Цефиксим

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. **Фармакотерапевтическая группа:** Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефиксим. Код АТХ J01DD08. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Фарингит, тонзиллит и синусит; острый бронхит и обострения хронического бронхита; средний отит; неосложненная инфекция мочевыводящих путей; неосложненная уретральная и цервикальная гонорея; бактериальный гастроэнтерит. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Дети: Рекомендованная доза суспензии составляет 8 мг/кг в сутки. Она может применяться в суточной дозе однократно или в 2 приема, то есть по 4 мг/кг каждые 12 часов.

Вес пациента (кг)	Суточная доза		Суточная доза (чайных ложек)
	(мг)	(мл)	
6.25	50	2.5	0.5
12.5	100	5.0	1.0
18.75	150	7.5	1.5
25	200	10.0	2.0

Разовая доза для детей до 12 лет 4-8 мг/кг, суточная 8 мг/кг веса. Дети весом более 50 кг или старше 12 лет должны получать дозу, рекомендованную для взрослых, суточная - 400 мг, разовая 200-400 мг. Средняя продолжительность курса лечения 7-10 дней. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Часто: диарея. Нечасто: головная боль, боли в животе, нарушение пищеварения, тошнота, рвота, запоры, зрительная сыпь, обратимое увеличение печеночных ферментов (трансаминаз, щелочной фосфатазы) в плазме крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к цефалоспориинам и пенициллинам, наличие кровотечений в анамнезе, наследственная непереносимость фруктозы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся рвотой и диареей, период лактации, детский возраст до 6 месяцев. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** при совместном применении цефиксима сильнодействующими диуретиками с такими как этакриновая кислота и фуросемид усиливается ототоксичность и существует повышенный риск развития почечной недостаточности. Блокаторы канальцевой секреции замедляют выведение цефиксима через почки, что может привести к симптомам передозировки. В случае применения препарата Супракс® одновременно с нефротоксическими веществами (аминогликозидами, полимиксином В, колистином, или диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) в высоких дозах необходимо особенно тщательно контролировать функцию почек. После длительного лечения препаратом Супракс® следует проверять состояние функции гемопоза. Цефиксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие непрямых антикоагулянтов. **Беременность и период лактации.** Не было выявлено признаков повреждения плода на фоне применения Супракс®. Применение при беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В исследованиях показано, что Супракс® не влияет на фертильность, не оказывает мутагенного и канцерогенного действия. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** «Джидзира Фармасьютикал Индастриз», Саудовская Аравия по лицензии Астеллас Фарма Инк., Осака, Япония.

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, ПФЦ «Нурлы Тау» здание 4В, офис 20. Тел.: +7 (727) 311 1390. Факс: +7 (727) 311 1389.

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

РК-ЛС-5№017836 от 28.04.2016 без ограничения срока действия

Противовирусная активность энисамиума (Амизона) в отношении вирусов гриппа в дифференцированных нормальных клетках эпителия бронхов человека

Дэйвид Болъц¹, Синьцзян Пен¹, Мигель Муззио¹, Прадйот Даш², Пол Томас², Раджендра Мехта¹, Виктор Маргитич³

¹ Научно-исследовательский институт Иллинойского технологического Института, г. Чикаго, Иллинойс

² Детский исследовательский госпиталь имени святого Иуды, г. Мемфис, Теннесси

³ ПАО «Фармак», г. Киев



Экскурс в проблему

Грипп – это острое респираторное заболевание, вызываемое вирусами гриппа А и В, которые приводят к развитию ежегодных эпидемий с высоким уровнем заболеваемости и смертности, а иногда и пандемий. Хотя вакцины для профилактики гриппа доказали свою эффективность в уменьшении выраженности симптомов заболевания во время эпидемий гриппа, однако в связи с возможным антигенным несоответствием вакцины и относительно продолжительным процессом разработки клинически доступной вакцины против нового штамма вируса создание эффективных противовирусных препаратов для угнетения инфекционного процесса при гриппе является актуальной задачей. На данный момент только один класс противовирусных препаратов (ингибиторы нейраминидазы, такие как озельтамивир (Tamiflu®, «Roche») и занамивир (Relenza®, «GlaxoSmithKline») рекомендован для использования с целью профилактики и лечения гриппа у взрослых и детей во всем мире.

Сегодня значительные усилия сосредоточены на разработке новых способов лечения и выборе мишеней для действия лекарственных средств, которые дали бы возможность устранить патогенные

свойства вируса гриппа. В этом контексте привлекают внимание некоторые препараты, которые на данный момент находятся на рынке стран СНГ и обнаруживают противовирусную активность в отношении вирусов гриппа А и В. Одним из таких препаратов является энисамиума йодид, который зарегистрирован и маркируется под торговым названием Амизон® в Украине, России, Белоруссии, Казахстане и Узбекистане как противовирусное средство против гриппа.

Клинические исследования, проведенные в России, продемонстрировали высокую эффективность препарата против вирусов гриппа А и В, что позволило говорить о энисамиуме как о перспективном средстве, предназначенном для лечения гриппа. Однако имеющихся экспериментальных данных об эффективности этой производной изоникотиновой кислоты как противовирусного агента, действенного в отношении гриппа, недостаточно. Поэтому целью данного исследования было оценить ожидаемую противовирусную активность энисамиума в отношении вирусов гриппа *in vitro*. Пилотные исследования на MDCK- и A549-клетках продемонстрировали низкую проницаемость энисамиума – на уровне 0,08 и 0,87%, соответственно, а также отсутствие

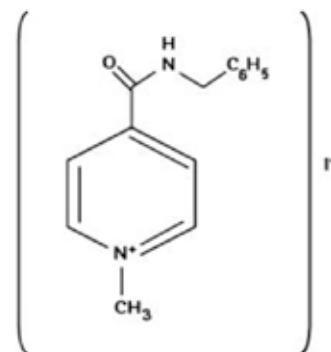


Рисунок 1. Химическая структура энисамиума йодида

противовирусного эффекта. Поглощение энисамиума дифференцированными нормальными бронхоэпителиальными клетками человека (normal human bronchial epithelial – NHBE) было лучшим в сравнении с клетками A549 и MDCK и варьировало в пределах 1,7–2,1%. Поэтому именно культуры клеток NHBE были избраны для оценки эффективности и наличия противовирусного эффекта энисамиума в отношении вирусов гриппа.

Материалы и методы

Культура клеток: в исследовании были использованы дифференцированные клетки NHBE EpiAirway System компании «MatTek» (Ашланд, Массачусетс, США). Клетки от одного донора были использованы для анализа однородности. Апикальную по-

Таблица 1. Противовирусная активность энисамиума в отношении вирусов гриппа А и В в культуре дифференцированных NHBE-клеток

Доза препарата (μМ) ^а	Титры вируса гриппа, log ₁₀ TCID ₅₀ /мл±SD				
	A/GA/20/06(H1N1) H275Y	A/Brisbane/59/07(H1N1)	A/TN/1-560/09(H1N1)	A/Perth/16/09(H3N2)	B/Texas/06/11
0	6,9±0,4	5,58±0,1	7,58±0,7	6,7±0,5	6,8±0,4
Озельтамивир ^б Энисамиум	6,0±0,4(-0,9)	3,08±0,6(-2,5) ^с	3,75±0,4(-3,8)	3,0±0,4(-3,2)	4,9±0,3(-1,8)
40	6,5±0,0(-0,4)	5,67±0,1(ND)	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) ^с	4,83±0,1(-2,8)	4,1±0,7(-2,6)	4,6±0,1(-2,2)

^а NHBE-клетки инокулированы вирусами гриппа в таком количестве, что показатель множественности инфекции (multiplicity of infection – MOI) составлял 0,01 PFU/клетку (PFU – plaque-forming unit, бляшкообразующая единица – отдельная инфекционная вирусная доля в суспензии вирусов, которую обнаруживают по образованию бляшки). После адсорбции в течение 1 ч. энисамиум добавлялся к базальному компартменту в указанной дозе и инкубировался в течение 24 ч. при 37°C в среде с содержанием CO₂ на уровне 5%. Вирусы, высвобождавшиеся с апикальной стороны NHBE-клеток, собирали через 24 ч. после инокуляции.

^б Концентрация озельтамивира карбоксилата составляла 1 μМ.

^с Титры вирусов определялись в MDCK-клетках при помощи TCID₅₀ анализа и выражались в log₁₀ TCID₅₀/мл. Разность средних титров вируса (выраженных как log₁₀ TCID₅₀/мл) между инфицированными вирусом необработанными препаратом и обработанными энисамиумом NHBE-клетками указана в круглых скобках.

Таблица 2. Проницаемость энисамиума в дифференцированные клетки NHBE

Доза препарата, μМ ^а	n ^б	Концентрация в NHBE клетках, среднее значение±SD, нг ^с	Проницаемость, %
10	3	36,8±3,8	1,4
50	3	213±34	1,6
100	3	410±77	1,6
500	3	1727±108	1,3
1000	3	3009±132	1,1

^а Энисамиум в указанных дозах инкубировали с дифференцированными NHBE-клетками при 37°C в атмосфере с содержанием CO₂ на уровне 5% в течение 24 ч. в среде для роста бронхиальных эпителиальных клеток, не содержащей сыворотку (serum-free Bronchial Epithelial Cell Growth Medium).

^б Количество повторений эксперимента.

^с Клеточные экстракты собирали и определяли концентрацию энисамиума при помощи LC-MS-MS. Концентрация выражалась в нг на 106 клеток.

верхность клеток подвергали влиянию влажного 95% воздуха/ 5% CO₂, а также меняли среду и отмывали мушкетеры каждые 24–48 ч.

Исследуемые материалы: исследованный продукт – энисамиум (Амизон®), был предоставлен ПАО «Фармак». Препарат для положительного контроля – озельтамивира карбоксилат, полученный от «Toronto Research Chemicals, TRC» (Торонто, Канада).

Вирусный агент: в NHBE-клетки были инокулированы вирусы гриппа А через апикальную поверхность. После инкубации в течение 1 ч. вирусный инокулят удаляли из клеток, апикальную поверхность клеток промывали натрий-фосфатным буферным раствором (Phosphate Buffered Saline – PBS).

Введение исследуемого материала: для проведения положи-

тельного контроля (использование озельтамивира карбоксилата) культура клеток NHBE инкубировалась с базальной стороны с озельтамивиром в течение 60 мин. до заражения вирусом. Энисамиум или контроль добавлялся к базальному компартменту культуры клеток до или после инокуляции и инкубировался в течение определенного условиями эксперимента периода.

Результаты

Дифференцированные NHBE-клетки были инфицированы вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) в количестве MOI=0,01 PFU/клетку (А), 0,001 PFU/клетку (В) и 0,0001 PFU/клетку (С). Энисамиум (1000; 500; 100; 50 и 10 μМ) добавляли к базальному компартменту через 1 ч. после инокуляции вируса.

Смывы с апикальной поверхности клеток собирали через 24 ч. (черные кружки) и 48 ч. (черные квадраты) после заражения и титровали с помощью TCID₅₀-анализа. Межевое значение, которое определяли в ходе анализа, составило 0,75 log₁₀ TCID₅₀/мл.

Неинфицированные NHBE-клетки обрабатывали 1000 μМ

энисамиума, затем клетки отбирали через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 и 24 ч. после контакта с исследуемым веществом. Представлены концентрации энисамиума в клетках.

Дифференцированные NHBE-клетки были инфицированы вирусом гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) в количестве MOI=1,0 PFU/клетку и экспонировались с эниса-

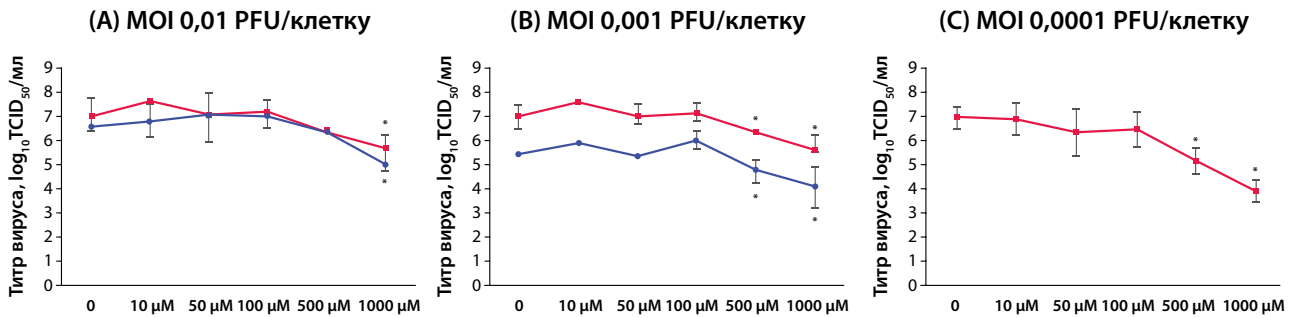


Рисунок 2. Ингибиторная активность энисамиума в отношении разных MOI вируса гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1)

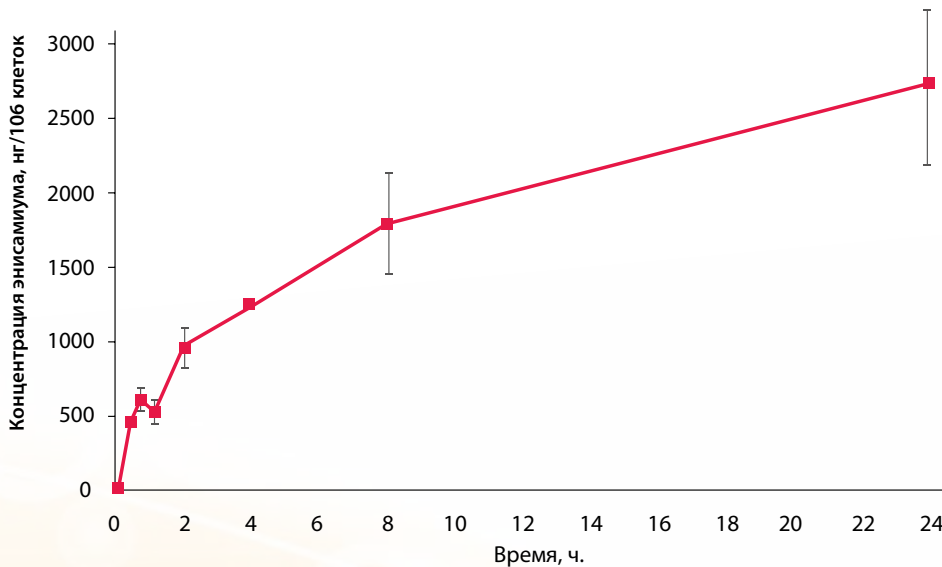


Рисунок 3. Кинетика внутриклеточного поглощения энисамиума

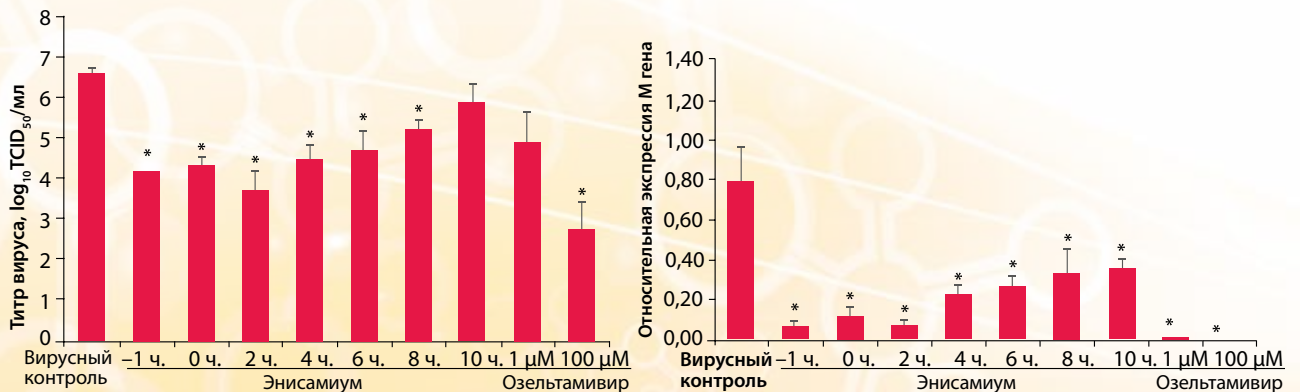


Рисунок 4. Эффективность ингибирования репликации вируса гриппа в NHBE-клетках энисамиумом в зависимости от времени его добавления

От гриппа и симптомов простуды - Амизон®!



Фармак

Противовирусный препарат Амизон® – комплексно действует на грипп и симптомы простуды:

- ✓ Блокирует попадание вирусов в клетку.
- ✓ Укрепляет иммунитет.
- ✓ Имеет жаропонижающее и противовоспалительное действие.
- ✓ Для детей и взрослых!



АМИЗОН®

Международное непатентованное название
Энисамия йодид

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые оболочкой, 0,125 и 0,25 г

Амизон:

- Оказывает противовирусное и противовоспалительное действие
- Обладает жаропонижающими и обезболивающими свойствами
- Усиливает ослабленный иммунитет и способствует выделению интерферона

Показания к применению

- Лечение и профилактика заболеваний: грипп и респираторные вирусные инфекции;
- В составе комплексной терапии: вирусных, вирусно-бактериальных и бактериальных пневмоний и ангин.

Способ применения и дозы

Амизон® принимать внутрь после еды, не разжевывая. Максимальная разовая доза – 1000 мг, суточная – 2000 мг.

Грипп и другие респираторные вирусные инфекции:

Способ применения		
	Профилактика	Лечение
Взрослые	По 1 таб. 0,25 г на протяжении 5 дней, затем по 1 таб. 0,25 г 1 раз в 3 дня на протяжении 2-х недель	По 1-2 таб. 0,25 г 2-4 раза в день (5-7 дней)
Дети от 12 до 16 лет	По 1 таб. 0,25 г через день на протяжении 2-3 недель	По 1-2 таб. 0,25 г 2-4 раза в день (5-7 дней)
Дети от 6 до 12 лет	По 1 таб. 0,125 г через день на протяжении 3-х недель	По 1 таб. 0,125 г 2-3 раза в день (5-7 дней)

Побочные действия

Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности, включая кожные высыпания, крапивницу, ангионевротический отек, зуд. Со стороны системы пищеварения: сухость и горький привкус во рту, отёк слизистой оболочки полости рта, увеличенное слюновыделение, окрашивание языка в жёлтый цвет, тошнота, рвота, изжога, боль в животе, тяжесть в правом подреберье, диарея, вздутие живота. Со стороны дыхательной системы: одышка, раздражение горла. В пострегистрационном периоде в единичных случаях отмечались следующие побочные реакции: головная боль, головокружение, слабость, колебание артериального давления.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препаратам йода и к другим компонентам препарата
- наличие аллергических реакций независимо от природы аллергена в анамнезе
- тяжелые органические поражения печени и почек
- первый триместр беременности
- детский возраст до 6 лет

Применение в период беременности или лактации Применение во II и III триместре беременности возможно только по назначению врача. Данные относительно применения женщинам, кормящим грудью, отсутствуют.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта



Производитель

ПАО «Фарма», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан

претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Амангельды 59 А БЦ «Шартас», 9 этаж, тел. +7(727) 267-64-63, факс: +7(272)267-63-67, e-mail: a.liadobruk@gmail.com.

Перед применением внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

РК-ЛС-5N⁰013807 от 14.08.2014 г. до 14.08.2019 г.
РК-ЛС-5N⁰013808 от 14.08.2014 г. до 14.08.2019 г.

миумом 2000 μM . Энисамиум добавляли в базальный компартмент через -1, 0, 2, 4, 6, 8 и 10 ч. после инокуляции вируса и оставляли в течение 24 ч. Время инокуляции вируса указывается как 0 часов. Супернатанты собирали через 24 ч. после заражения с верхнего отсека и титровали при помощи TCID₅₀-анализа (А). Экспрессия матричного гена (Matrix gene – M gene) связана с контролем уровня вируса, экспрессия гена была нормирована по уровню мРНК β -актина в соответствующем образце (В).

Дифференцированные ННВЕ-клетки были предварительно обработаны энисамиумом 1000, 500, 100 μM за 24 ч. до инокуляции. Через 24 ч. к ННВЕ-клеткам был инокулирован вирус гриппа A/Brisbane/59/2007 (H1N1) в количестве MOI=0,001 PFU/клетку; энисамиум находился в культуральной среде с базальной стороны в течение всего эксперимента. Озельтамивира карбоксилат (1 μM) был добавлен к базальному компартменту за 1 ч. до инокуляции вируса, он находился там в течение всего эксперимента. Время инокуляции вируса указывается как 0 часов. Супернатанты собирали через 24 ч. (черные столбики) и 48 ч. (белые столбики) после инфицирования.

Заключение

Энисамиум дозозависимо снижает репликацию всех исследуемых вирусов гриппа, в том числе сезонного H1N1, который имел мутацию N275Y NA, и таким образом обнаруживает эффективность против озельтамивиррезистентного вируса.

Противовирусная эффективность энисамиума является дозозависимой, а эффект более выражен при более низких инфекционных дозах.

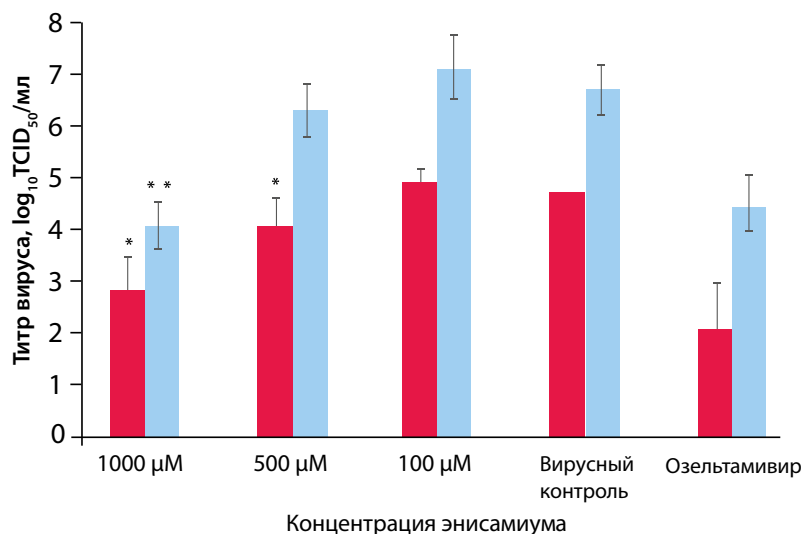


Рисунок 5. Эффект предварительной инкубации ННВЕ-клеток с энисамиумом перед инокуляцией вируса

Максимальная эффективность энисамиума обнаружена при его добавлении в течение 8 ч. после заражения.

Внутриклеточная концентрация энисамиума, достигаемая при его добавлении в количестве 1000 μM во время инфицирования, коррелирует с противовирусной эффективностью энисамиума.

Выявлена противовирусная активность противогриппозного соединения – энисамиума, которая подтверждает данные о его клинической эффективности. Хотя молекулярный механизм действия энисамиума до сих пор до конца не идентифицирован, данные, представленные выше, указывают на то, что энисамиум влияет на вирусную репликацию вирусов гриппа. В случае, когда энисамиум добавляли перед или вскоре после инфицирования,

снижение экспрессии матричного гена и вирусных титров указывает на то, что энисамиум ингибирует синтез вирусной РНК. Интересно, что вирусные титры продолжали повышаться в присутствии энисамиума. Поэтому можно сделать вывод, что энисамиум угнетает репликацию вируса гриппа, но не блокирует ее полностью. Необходимы дальнейшие исследования для обеспечения лучшего понимания механизма действия энисамиума.

Благодарность. Данная работа финансировалась ПАО «Фармак». Мы выражаем глубокую благодарность доктору Джону Морри (John Morrey), Дональду Сми (Donald Smee) и Елене Говорковой (Elena A. Govorkova) за ценные советы и полезные обсуждения в ходе этих исследований. ■

Современные тенденции в лечении железодефицитной анемии у детей



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

Железодефицитная анемия (ЖДА) – гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией и сидеропенией.

По данным ВОЗ, до 20% населения Земли страдают ЖДА, однако наиболее остро эта проблема стоит в акушерстве и педиатрии. Именно во время беременности и в раннем детстве наиболее часто возникают ситуации, приводящие к дефициту железа в организме. Это увеличение потребности в микроэлементе и снижение его депонирования, высокие темпы роста организма плода и ребенка, а также легко возникающая алиментарная недостаточность.

Железодефицитная анемия (ЖДА) составляет более 80% всех анемий у детей.

Причины железодефицитных состояний у детей очень разнообразны. Основной причиной ЖДА у новорожденных считается наличие ЖДА или скрытого дефицита железа у матери во время беременности. К антенатальным причинам относят также и осложненное течение беременности, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, фетоматеринские и фетоплацентарные кровотечения, синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности.

Интранатальными причинами дефицита железа являются: фетоплацентарная трансфузия, преждевременная или поздняя перерезка пуповины, интранатальные кровотечения из-за травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты или пуповины. Среди постнатальных причин сидеропенических состояний на первое место выступает недостаточное поступление железа с пищей. При этом более всего страдают новорожденные, находящиеся на искусственном вскармливании неадаптированными

ми молочными смесями, коровьим и козьим молоком [1–3, 9, 10, 14].

Другими постнатальными причинами ЖДА являются: повышенная потребность организма в железе; потери железа, превышающие физиологические; заболевания ЖКТ, синдром нарушенного кишечного всасывания; дефицит запасов железа при рождении; анатомические врожденные аномалии (дивертикул Меккеля, полипозы кишечника); употребление продуктов, тормозящих абсорбцию железа.

В группе риска всегда находятся недоношенные дети и дети, родившиеся с очень большой массой, дети с лимфатико-гипопластическим типом конституции.

К сидеропении способны приводить кровотечения различной этиологии. Источником этого могут быть: грыжа пищевода, диафрагмы, варикозное расширение вен пищевода, желудочно-кишечные язвы, опухоли, дивертикулы, язвенный колит, геморроидальные узлы, а также кровотечения из мочеполового тракта и дыхательных путей. Прием некоторых медикаментов, таких как нестероидные противовоспалительные

препараты, салицилаты, кумарины, глюкокортикостероиды, также может привести к потере железа.

Дефицит железа всегда сопутствует заболеваниям, сопровождающимся нарушениями кишечного всасывания (энтериты, болезнь Крона, паразитарные инвазии и др.). Дисбактериоз кишечника также препятствует нормальному перевариванию пищи и тем самым снижает способность организма усваивать железо. Кроме того, может иметь место нарушение транспорта железа из-за недостаточной активности и снижения содержания трансферрина в организме.

Дефицит железа алиментарного происхождения может развиваться у детей и взрослых при недостаточном его содержании в пищевом рационе, что наблюдается при хроническом недоедании и голодании, при ограничении питания с лечебной целью, при однообразной пище с преимущественным содержанием жиров и сахаров.

К группе риска относят детей, родившихся недоношенными или доношенными, но маловесными (например, при многоплодной беременности или задержке внутри-



утробного развития). При искусственном вскармливании таких детей следует использовать смеси, обогащенные железом (у доношенных детей – начиная с 3 месяцев, у недоношенных – с 2 месяцев). Кроме того, всем детям группы риска с профилактической целью, начиная с двухмесячного возраста, следует назначать препараты железа, которые они должны получать до достижения 12–18 месяцев, то есть достаточно длительно [4–8, 6, 7, 11, 15].

Длительное время считали основной причиной развития дефицита железа отсутствие хлористоводородной кислоты в желудочном соке. Соответственно выделяли гастрогенную или ахлоргидрическую железодефицитную анемию. В настоящее время установлено, что ахилия может иметь только дополнительное значение в нарушении всасывания железа в условиях повышенной потребности в нем организма. Атрофический гастрит с ахилией возникает вследствие дефицита железа, обусловленного снижением активности ферментов и клеточного дыхания в слизистой оболочке желудка.

К нарушению всасывания железа могут приводить воспалительные, рубцовые или атрофические процессы в тонкой кишке, резекция тонкой кишки. Существует ряд физиологических состояний, при которых потребность в железе резко увеличивается. К ним относятся беременность и лактация, а также периоды усиленного роста у детей. Во время беременности расходование железа резко повышается на потребности плода и плаценты, кровопотерю при родах и лактацию. Баланс железа в этот период находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию железодефицитной анемии.

В жизни ребенка существует два периода, когда наблюдается повышенная потребность в железе. Первый период – это первый-второй год жизни, когда ребенок быстро растет. Второй период – это период полового созревания, когда снова насту-

пает быстрое развитие организма, у девочек появляется дополнительный расход железа вследствие менструальных кровотечений [1–3, 5, 9, 10, 12, 16].

В настоящее время показано, что длительный дефицит железа у детей раннего возраста может способствовать нарушению миелинизации нервных волокон, формирования структур мозга, что сопровождается задержкой умственного и моторного развития. Нередко симптомы сидеропении в раннем возрасте, особенно во втором полугодии жизни, мало заметны. На первом плане у детей при дефиците железа – вторичный иммунодефицит, преимущественно за счет клеточного звена, что проявляется рецидивирующими инфекциями, нередко имеющими осложненное течение.

Защита организма от бактерий без железа практически невозможна, так как оно участвует в образовании иммунных клеток и необходимо для нормальной работы элементов В-витаминной группы.

Железо является составной частью более семидесяти всевозможных ферментов, среди которых и дыхательные, обеспечивающие нормальное прохождение дыхательных процессов в тканях и клетках и принимающих участие в обезвреживании чужеродных элементов, проникающих в организм человека.

Поддерживать содержание железа в организме на достаточном уровне нужно для полноценного процесса фагоцитоза, выработки интерферона, лизоцима, которые обеспечивают сыровотку крови необходимыми бактерицидными свойствами [4–8, 9, 10, 12, 13, 15–17].

Микроэлемент железо является компонентом важнейших железосодержащих белков, в т.ч. ферментов, в которые входит как в виде гема, так и в негемовой форме. Основная масса железа в виде гема включена в гемоглобин. Кроме того, железо в такой же форме входит в состав цитохрома Р-450, цитохрома G5, цитохромов дыхательной цепи митохондрий, антиоксидантных ферментов (каталаза, миелопероксидаза).

Поэтому этот микроэлемент

важен не только для обеспечения организма кислородом, но и функционирования дыхательной цепи и синтеза АТФ, процессов метаболизма и детоксикации эндогенных и экзогенных веществ, синтеза ДНК, инактивации токсических перекисных соединений. Железосодержащие соединения играют важную роль в функционировании иммунной системы, прежде всего, ее клеточного звена.

Атрофические изменения слизистых оболочек вследствие дефицита железа приводят к нарушению их барьерной функции, а это способствует проникновению инфекции и развитию самых разнообразных заболеваний. Ситуацию усугубляет и сниженный иммунитет. Поэтому при дефиците железа человек очень часто болеет ринитами, гайморитами, гастритами, эзофагитами и т.п.

Развивающийся при железодефицитной анемии иммунодефицит проявляется склонностью к хронизации острых воспалительных процессов и обострению хронических заболеваний, чаще всего бронхолегочного аппарата, а также ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Так, при дефиците железа развиваются анемическая кардиомиопатия и миокардиодистрофия; в ЖКТ – атрофические процессы в слизистой оболочке при отсутствии морфологических признаков воспаления; в печени – повышение активности лизосомальных ферментов, нарушение детоксицирующей и пигментной функции; со стороны иммунной системы – дефицит Т-лимфоцитов с их функциональной недостаточностью, а также дисфункцией В-лимфоцитов [1–3, 4, 7–9, 15].

Считают, что в основе иммунодефицитов при дефиците железа (ДЖ) лежит функциональная неполноценность иммунокомпетентных клеток и фагоцитов вследствие недостаточности железозависимых ферментов, дефектов модификации рецепторного аппарата клеток и внутриклеточного метаболизма, а также нарушений межклеточных взаимодействий [1–3, 8–10, 13, 17].

При ДЖ имеют место значительные рассогласования времен-

ной организации специфической и неспецифической резистентности. Несмотря на неизменные среднесуточные значения показателей специфической защиты и возрастание поглотительной и переваривающей активности нейтрофилов и моноцитов, при латентном ДЖ выявлены признаки десинхронизации системы.

Анализ циркадианных ритмов показателей фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов показал, что изменение противофазных взаимоотношений между суточной динамикой спонтанных и индуцированных тестов, а также десинхронизация ритмов поглотительной и переваривающей активности фагоцитов в период овуляции и раннюю лютеиновую фазу МЦ являются ранними признаками дисбаланса в фагоцитарной системе при ДЖ.

Исчезновение противофазных взаимоотношений между суточной динамикой спонтанных и индуцированных тестов при ДЖ обуславливают снижение резервной мощности фагоцитов. Таким образом, дисбаланс в фагоцитарной системе и сокращение ее резервной мощности является ранним признаком ДЖ. Нарушения ритмической структуры фагоцитарной системы формируются ранее, чем изменения абсолютных величин показателей, что можно рассматривать в качестве критериев латентного ДЖ [6, 9, 13, 15, 16].

Клиническая картина железодефицитной анемии состоит из двух ведущих синдромов: анемического и сидеропенического.

Следует отметить, что клинические проявления заболевания в подростковом возрасте отличаются от проявлений у детей раннего возраста. Так, для них более характерны койлонихии, синева склер (через истонченную склеру просвечивает сосудистая оболочка), вкусовые и обонятельные нарушения, дисфагия, диспепсия.

ЖДА и латентный дефицит железа (ЛДЖ) заметно ухудшают качество жизни больных, приводят к снижению успеваемости, невротическим реакциям, конфликтам в школе и дома, частому развитию ОРЗ, ОРВИ и иных инфекционных патологий.

Типичный «портрет пациента» выглядит следующим образом.

Анемический синдром проявляется бледностью кожи и слизистых оболочек, слабостью, повышенной утомляемостью, головокружением, головными болями (чаще в вечернее время), одышкой при физической нагрузке, ощущением сердцебиения, обмороками, мельканием «мушек» перед глазами. Отмечаются раздражительность, нервозность, плаксивость, снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита.

Определяются расширение границ сердечной тупости влево, анемический систолический шум на верхушке и легочной артерии, «шум волчка» на яремной вене, тахикардия и гипотензия. На ЭКГ обнаруживаются изменения конечной части желудочкового комплекса, свидетельствующие о нарушении реполяризации. Железодефицитная анемия при тяжелом течении может вызвать сердечную недостаточность.

Сидеропенический синдром включает: изменение кожи и ее придатков (сухость, шелушение, легкое образование трещин, бледность). Волосы тусклые, ломкие, секутся, усиленно выпадают. У 20–25% больных отмечаются изменения ногтей: истончение, ломкость, поперечная исчерченность, иногда ложкообразная вогнутость (койлонихия), часто они имеют бахромчатый край. Появляется кариес зубов и их крошение, потеря блеска, шероховатость эмали. Может быть жжение и зуд вульвы. Все эти признаки нарушения трофики эпителиальных тканей связаны с тканевой сидеропенией и гипоксией.

При осмотре больных обращает на себя внимание бледность кожи, часто с зеленоватым оттенком. Отсюда старое название данного вида анемии – хлороз (зелень). Часто у больных железодефицитной анемией отмечается отчетливая «синевая» склер (симптом голубых склер), появление которого можно объяснить нарушением синтеза коллагена.

В 25% случаев наблюдается глоссит и изменения полости рта. У больных снижаются вкусовые

ощущения, появляются покалывание, жжение и чувство распирания в языке, особенно его кончике. При осмотре обнаруживаются атрофические изменения слизистой оболочки языка, иногда трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях – участки покраснения неправильной формы («географический язык») и афтозные изменения. Атрофический процесс также захватывает слизистую оболочку губ и полости рта. Появляются трещины губ и заеды в углах рта (хейлоз) [1–3, 4, 7, 8, 11, 16].

Этапы развития анемии

В этом процессе выделяют прелатентный дефицит железа (опустошаются запасы железа только из депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов железа), латентный дефицит железа (составляет 70% от всего числа пациентов) и железодефицитная анемия (составляет 30% пациентов с дефицитом железа) (табл. 1).

Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ), который рассматривается как предстадия ЖДА и характеризуется снижением запасов железа в депо при нормальной концентрации гемоглобина, проводится пероральными препаратами железа в 50-процентной дозировке в течение 2 мес. Основная задача лечения ЛДЖ – пополнить запасы железа в депо и не дать этому состоянию перейти в ЖДА.

В первую очередь, терапия железодефицитных состояний должна быть направлена на устранение причины и одновременное восполнение дефицита железа железосодержащими препаратами. Принципы лечения ЖДА сформулированы Л.И. Идельсоном в 1981 году и не потеряли своей актуальности до настоящего времени.

Главные постулаты Л.И. Идельсона о лечении ЖДА:

- ❖ возместить дефицит железа только с помощью диетотерапии без препаратов железа невозможно;
- ❖ терапия ЖДА должна проводиться преимущественно пероральными препаратами железа;



Таблица 1. Лабораторные критерии железодефицитных состояний у детей

Показатель	Норма	Латентный дефицит	Железодефицитная анемия
Гемоглобин, г/л до 6 лет старше 6 лет	>110 >120	>110 >120	<110 <120
Цветовой показатель, %	0,86–1,05	0,86–1,05	<0,86
Железо сыворотки, мкмоль/л	10,6–33,6	<14	<14
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	24–33	24–33	<30
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	30–38	30–38	<30
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), мкмоль/л	40,6–62,5	<63	>63
Латентная железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	>47	>47	>47
Коэффициент насыщения трансферрина железом (ЖС/ОЖСС), %	>17	<17	<17
Ферритин сыворотки, мкг/л	>12	<12	<12

- ❖ терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина;
- ❖ гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.

Во всех случаях железодефицитного состояния необходимо установить непосредственную причину его возникновения и по возможности ее ликвидировать (устранить источник кровопотери, провести терапию основного заболевания, осложнившегося сидеропенией). Лечение должно быть комплексным и нацеленным не только на устранение анемии как симптома, но и на ликвидацию дефицита железа и восполнение его запасов в организме [4–8, 14–17].

Важнейшим фактором коррекции железодефицита является сбалансированное питание.

Для детей первого года жизни важнейшее значение имеет грудное вскармливание. Грудное молоко не только содержит железо в высокобиодоступной форме, но и повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним. Однако интенсивные обменные процессы у грудных детей приводят к тому, что к 5–6-му мес. жизни антенатальные запасы железа истощаются даже у детей с благополучным перинатальным анамнезом и малышей, вскармливаемых грудным молоком.

Необходимо обогащать рацион ребенка продуктами – основными

источниками железа, при этом имеет значение не только количество железа в конкретном продукте, но и степень его всасывания и возможность усвоения организмом.

Мясо, особенно красное (телятина, говядина, баранина), является лучшим источником гемового железа, из него усваивается 20–25% железа. Железо из курицы и свинины усваиваются в меньшей степени. А в печени и рыбе железо содержится в виде ферритина и гемосидерина, поэтому усваивается еще хуже.

Из других продуктов питания наибольшее количество железа содержится в свиной печени, говяжьем языке, телячьих почках, яичном желтке, устрицах, бобах, кунжуте, морской капусте, пшеничных отрубях, гречке, фисташках, турецком горохе, персиках, овсяных хлопьях, шпинате, лесных орехах и др.

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения составляет несколько месяцев. При этом важна не только высокая эффективность лечения, но и отсутствие побочных эффектов, а также приверженность к проводимой терапии, особенно в педиатрической практике.

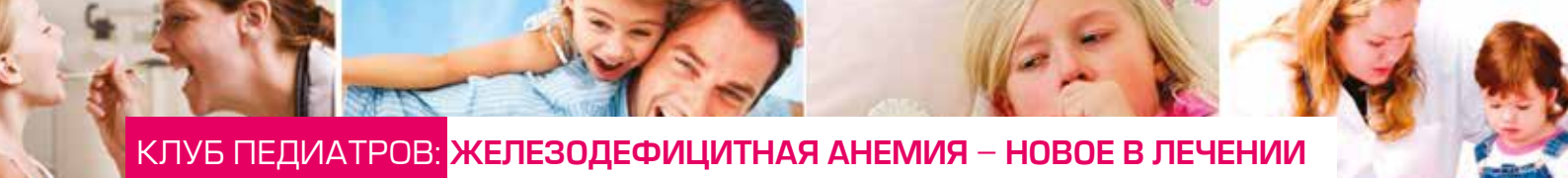
К наиболее часто применяемым соединениям железа в педиатрической практике относятся препараты железа трехвалентного гидроксид полимальтозат и соли двухвалент-

ного железа – сульфат, fumarat, хлорид и глюконат. Для улучшения всасывания соли двухвалентного железа комбинируют с органическими кислотами, аминокислотами и другими соединениями. Предпочтительнее отдается пероральным формам, так как по сравнению с парентеральным введением скорость восстановления уровня гемоглобина почти не отличается, а количество побочных эффектов резко снижено. Прием препаратов железа рекомендуется за 1 час до еды, предпочтительно в вечернее время, так как процесс абсорбции железа увеличивается во второй половине суток [1–3, 9, 6, 8, 10–12, 15–16].

При выборе препарата железа у детей важное значение имеет высокая биодоступность препарата, его безопасность, приятный вкус при пероральном применении. Немаловажное значение имеет наличие нескольких лекарственных форм, удобных для пациентов всех возрастов. Таким препаратом может служить Ранферон-12. Также стоит отметить относительно невысокую цену препарата.

Ранферон-12® – комплексный антианемический препарат трехвалентного железа для перорального применения.

Ранферон-12® содержит сбалансированный комплекс жизненно важных витаминов, железа и минералов, необходимых для кровет-



ворения и нормальной жизнедеятельности организма, а также для удовлетворения повышенной потребности в них при железо- и фолиеводефицитной анемии.

Железо участвует в процессе эритропоэза, входит в состав гема, обеспечивает доставку кислорода к тканям, является кофактором ряда ферментных систем. Кроме того, железо участвует в процессе фагоцитоза, а значит, лишь при достаточном количестве этого микроэлемента в организме мы можем говорить о крепком иммунитете. Также он регулирует работу щитовидной железы, контролирует обмен холестерина – роль и значение железа в организме человека нельзя переоценить.

Аскорбиновая кислота принимает участие в ряде окислительно-восстановительных реакций, обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Витамин С принимает участие в образовании гемоглобина, формировании эритроцитов, метаболизме фолиевой кислоты, а также повышает абсорбцию железа в пищеварительном тракте. Аскорбиновая кислота также играет важную роль в свертывании крови и регуляции проницаемости сосудистой стенки.

Цианокобаламин и фолиевая кислота принимают участие в процессах кроветворения. Кроме того, фолиевая кислота участвует в обмене нуклеиновых кислот и аминокислот, пиримидиновом и пуриновом обмене, а также метаболизме холина. Это не только обеспечивает

реализацию клеточного дыхания всех органов и тканей с выработкой энергии, но и активно способствует образованию и пролиферации иммунных клеток.

В состав препарата входит цианокобаламин, соединение железа и фолиевая кислота, кроме того, в состав капсул входит аскорбиновая кислота и цинк. Активные компоненты препарата Ранферон-12 способствуют поддержанию процессов кроветворения и нормальному течению ряда реакций в организме. Ранферон-12 восполняет потребность в железе у пациентов с железодефицитной анемией и латентным дефицитом железа [11, 12].

Рекомендуемая доза эликсира Ранферон-12* для взрослых и детей старше 12 лет 3–5 чайных ложек/сутки (15–25 мл/сутки).

Для детей, которые не достигли 12-летнего возраста, обычная терапевтическая доза препарата составляет 4–6 мг/кг массы тела в сутки. Эти дозы могут быть индивидуальными и должны контролироваться. Курс лечения определяется врачом индивидуально и может составлять 1–3 месяца. Рекомендуемые дозы эликсира Ранферон-12* для детей младше 12 лет представлены в таблице 2.

С профилактической целью назначают ½–⅓ терапевтической дозы.

Внутри препарат принимают между приемами пищи.

Есть две формы выпуска препарата. Во-первых, капсулы Ранферон-12*, расфасованные по 10 штук

в ячейковые контурные упаковки, в картонную пачку вложено 3 ячейковые контурные упаковки. В раннем детском возрасте, когда необходимо длительное, в течение нескольких недель и месяцев, введение лекарственных средств, абсолютное предпочтение отдается специальным детским формам препаратов. Такой формой является эликсир Ранферон-12*. Выпускается он в стеклянных флаконах по 200 мл препарата янтарного цвета, закупоренные крышками с контролем первого вскрытия (ROPPCAP). Производится препарат в Индии компанией SUN.

Применяется препарат в следующих ситуациях:

- ❖ лечение и профилактика железодефицитной анемии различной этиологии, в том числе сопровождающейся дефицитом фолиевой кислоты;
- ❖ лечение и профилактика латентного дефицита железа, связанного с чрезмерными его потерями (кровотечения, регулярное донорство);
- ❖ лечение и профилактика латентного дефицита железа в период повышенной потребности организма в нем (беременность, кормление грудью, неполноценное питание, хронический гастрит с секреторной недостаточностью, состояние после резекции желудка, снижение иммунитета во время/после инфекционных заболеваний) [11, 12].

Таблица 2. Рекомендуемые дозы эликсира Ранферон-12* для детей младше 12 лет

Масса тела (кг)	Рекомендованная доза железа (4–6 мг/кг)	Рекомендованная сут./доза Ранферон-12* эликсир
		чайные ложки/сутки
5–6 кг	25–30 мг/сутки	¾ ч.л./сутки
7–8 кг	35–40 мг/сутки	1 ч.л./сутки
9–10 кг	40–55 мг/сутки	1–1¼ ч.л./сутки
11–12 кг	50–65 мг/сутки	1¼–1½ ч.л./сутки
13–14 кг	60–75 мг/сутки	1½–1¾ ч.л./сутки
15–20 кг	75–100 мг/сутки	1¾–2½ ч.л./сутки
20–25 кг	100–125 мг/сутки	2½–3 ч.л./сутки
25–30 кг	125–150 мг/сутки	3–4 ч.л./сутки

Примечание: ч.л. – чайные ложки; суточную дозу можно принимать в 2–3-х разделенных дозах.



Профилактика ЖДА у детей раннего возраста включает в себя: 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, адекватный выбор смеси для детей, находящихся на смешанном и искусственном вскармливании, профилактика развития у ребенка рахита, гипотрофии и ОРВИ). В профилактическом назначении препаратов железа нуждаются:

- ❖ женщины репродуктивного возраста, страдающие обильными и длительными менструальными кровотечениями;
- ❖ постоянные доноры;
- ❖ беременные, особенно повторные беременности, следующие с коротким интервалом;
- ❖ женщины с дефицитом железа в период лактации.

Профилактическое назначение препаратов железа показано детям из групп риска по развитию ЖДА:

- ❖ недоношенные дети (с 2-месячного возраста);
- ❖ дети от многоплодной беременности, осложненных беременностей и родов;
- ❖ крупные дети с высокими темпами прибавки массы и роста;
- ❖ дети с аномалиями конституции;
- ❖ страдающие атопическими заболеваниями;
- ❖ находящиеся на искусственном вскармливании неадаптированными смесями;
- ❖ с хроническими заболеваниями;
- ❖ после кровопотерь и хирургических вмешательств;
- ❖ с синдромом мальабсорбции.

При нормальном в данный момент уровне гемоглобина, но присутствии ребенка в группе риска по развитию ЖДА, препарат железа рекомендуется назначать по 30–50% от лечебной дозы курсами по 1–1,5 мес. 3–4 раза в год [1, 4–8, 15–16].

Терапевтический эффект при пероральном приеме препаратов железа появляется постепенно. Вначале отмечается клиническое улучшение, и лишь спустя некоторое время происходит нормализация гемоглобина. Первым положительным клиниче-

ским симптомом, появляющимся при лечении препаратами железа, является уменьшение мышечной слабости. Последнее обусловлено тем, что железо входит в состав ферментов, участвующих в сокращении миофибрилл. На 10–12-й день от начала лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови.

Повышение гемоглобина обычно бывает постепенным, чаще всего нормализация уровня гемоглобина происходит на 3–4-й неделе от начала терапии. Полная ликвидация клинических проявлений заболевания отмечается через 1–2 месяца ферротерапии, а преодоление тканевой сидеропении – примерно через 3 месяца лечения. Суточная доза элементарного железа после нормализации уровня гемоглобина должна соответствовать ½ терапевтической дозы.

Некоторые авторы рекомендуют у недоношенных детей для полного восполнения запасов железа в их организме продолжать ферротерапию в поддерживающих дозах до конца 2-го года жизни. Раннее прекращение лечения препаратами железа, как правило, приводит к рецидивам ЖДА [1–6, 15–16]. ■

Список литературы

1. Анемии у детей: диагностика и лечение. Практическое пособие для врачей. Под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева. – М., МАКСПресс, 2000.
2. Анастасевич Л.А., Малоч А.В. Железодефицитная анемия у детей грудного и младшего возраста // Лечащий врач. – №7. – 2006.
3. Бокова Т.А., Масликова Г.В. Железодефицитные состояния у подростков: принципы коррекции // Лечащий врач. – №9. – 2014.
4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – Москва, «Медицина», 1985.
5. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. – Москва, «Ньюдиамед», 1998. – С. 37–56.
6. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препаратов железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей // РМЖ. – 2003. – №1. – С. 38–44.
7. Калиничева В.Н. Анемии у детей. – М., Медицина, 1983.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей. – М., 1999.
9. Самсыгина Г.А. Железодефицитные анемии у детей: профилактика и лечение // Лечащий врач. – №5–6. – 2001.
10. Финогенова Н.А., Чернов В.М., Морщакова Е.Ф. Анемии у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. – М., 2004. – С. 20–64.
11. Материалы сайта http://www.minclinic.ru/drugs/R/ranferon_12.html.
12. Материалы сайта <http://medprep.info/drug/medicament/ranferon-12>.
13. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Богаченко Ю.А., Скипина Е.В. Механизмы иммунодепрессии при дефиците железа // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – N3. – С. 89.
14. Сковрцов В.В. Симптомы и синдромы в гематологии. Методические рекомендации для студентов 2 и 3 курсов лечебного факультета. – Волгоград, «Бланк», 2014. – 36 с.
15. Сковрцов В.В., Тумаренко А.В., Сковрцова Е.М. Современные проблемы диагностики и лечения железодефицитных анемий // Терапевт. – 2011. – N3. – С. 14–18.
16. Сковрцов В.В., Тумаренко А.В. Алгоритм лечения железодефицитной анемии // iDoctor. – 2013. – N11. – С. 16–17.
17. Сковрцов В.В., Недога В.В. Применение аппарата «Мусганг-2000» при синдроме панцитопении у больной хронической железодефицитной анемией // Успехи современного естествознания. – 2003. – N5. – С. 85.

УДК 616.34-002-07:61.24-002.5-053.2

Случай болезни Крона у ребенка с очаговым туберкулезом легких



С.М. Кавтарашвили¹, С.Н. Борзакова², Л.А. Харитонов²,
В.А. Аксенова¹, М.С. Скопин³

¹ Отдел туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования, г. Москва

³ Клиника №2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, г. Москва

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это иммунопатологические заболевания, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта. Этиология ВЗК остается неизвестной. На примере клинического наблюдения показана сложность дифференциальной диагностики между болезнью Крона и туберкулезом кишечника у ребенка с очаговым туберкулезом легких.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, туберкулез, кишечник, дети.

S.M. Kavtarashvili¹, S.N. Borzakova², L.A. Kharitonova², V.A. Aksanova¹, M.S. Scopin³

¹ Department of tuberculosis in children and adolescents of the Research Institute of Phthisiopulmonology of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Pediatrics and Infectious diseases in children Faculty of continuing professional education, Moscow

³ Clinic No.2 of Moscow City Scientific and Practical Center of TB control of Moscow Health Department, Moscow

Case of Crohn's disease in a child with nodular pulmonary tuberculosis

Inflammatory bowel disease (IBD) is an immune-pathological disorder characterized by chronic progressive inflammatory destructive lesion of the gastrointestinal tract. The etiology of the IBD remains unknown. An example of clinical observation is presented to show the difficulty of differential diagnosis between Crohn's disease and intestinal tuberculosis (TB) in a child with nodular pulmonary TB.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, tuberculosis, bowel, children.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-70-77

БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, СО – слизистая оболочка, ЯК – язвенный колит.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и хроническим рецидивирующим течением. ВЗК представлены язвенным колитом, болезнью Крона и более редкими формами – коллагенозным колитом, лимфоцитарным колитом и атипичным микроскопическим колитом [1–4, 6].

Болезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, поражающее в той или иной степени все части пищеварительного канала от рта до ануса и перианальных складок, для которо-

го типичны трансмуральные поражения стенки кишечника.

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника с преимущественной локализацией в слизистой оболочке (СО) толстого кишечника. Окончательный диагноз формы ВЗК может быть установлен только при длительном динамическом наблюдении [1–6] (табл. 1).

К симптомам, позволяющим заподозрить ВЗК, относятся: стул чаще 2-х раз в день, примесь крови и/или слизи в кале, диарея продолжительностью более 4-х недель, схваткообразные боли в животе, рецидивирующий характер болезни,

частые позывы к дефекации, ночная дефекация, чувство неполного опорожнения кишечника, лихорадка. Симптомы варьируют от умеренных до тяжелых в момент рецидива и могут исчезать или ослабевать в периоды ремиссий. В целом симптоматика зависит от вида вовлеченного сегмента кишечника.

ВЗК может приводить к развитию осложнений: кишечное кровотечение, прободение кишечника, внутрибрюшинные абсцессы при БК, стриктуры и обструкция (уменьшение просвета кишечника может возникать при остром воспалении и отеке, а также вследствие хронического фиброза), фистулы и

периаанальная болезнь, токсический мегаколон, злокачественное перерождение [12].

Дифференциальный диагноз БК необходимо проводить со следующими заболеваниями: инфекции, вызванные *Yersinia sp.*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, хламидиоз, амебиаз, туберкулез, оппортунистические инфекции при СПИД; псевдомембранозный колит; эозинофильный гастроэнтерит; ишемический колит; воспалительный процесс в отключенной кишке; реакция «трансплантат против хозяина»; радиационный колит; медикаментозный колит; эндемическая спру; болезнь Бехчета (системный васкулит); синдром раздраженного кишечника [9, 12].

В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, продолжительная активация иммунной системы кишечника. Поэтому основная цель терапии при ВЗК – это подавление патологической активности и восстановление нормального баланса иммунной системы. Этим объясняется эффективность применения препаратов 5-АСК (месалазин), системных кортикостероидов, азатиоприна, моноклональных антител [9]. При наличии осложнений проводится хирургическое лечение [1–7].

ВЗК и туберкулез

Учитывая сходство клинических проявлений ВЗК и туберкулеза кишечника, Всемирная Гастроэнтерологическая Организация рекомендует [2]:

Диагноз туберкулеза кишечника должен быть исключен до установления диагноза ВЗК.

В популяциях высокого риска развития туберкулеза оправдана пробная терапия противотуберкулезными препаратами при отмене терапии стероидами.

Последовательность развития симптомов при туберкулезе: лихорадка, абдоминальная боль, диарея; при БК – абдоминальная боль, диарея, лихорадка (последняя часто отсутствует).

Таблица 1. Эндоскопические признаки ВЗК

Болезнь Крона	Язвенный колит
<ul style="list-style-type: none"> • сегментарное подострое или хроническое воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки; • может быть поражен весь ЖКТ; • гистология: трансмуральное воспаление с микроэрозиями, трещинами, изъязвлениями, гранулемами, инфильтрацией и расширением лимфатических сосудов. 	<ul style="list-style-type: none"> • непрерывное (сплошное) поражение СО толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке; • чаще распространяется проксимально, терминальный отдел подвздошной кишки вовлекается редко; • гистология: отсутствие трансмурального воспаления; <i>стадия обострения</i> – гранулоцитарное воспаление с редукцией бокаловидных клеток; <i>ремиссия</i> – возможна нормальная картина или разрежение архитектуры крипт, изолированный рост псевдополипов.

Необходимо помнить, что при туберкулезе отмечается постоянный характер заболевания, а при БК обострения чередуются с ремиссиями.

При туберкулезе могут наблюдаться асцит и спленомегалия, но эти симптомы редко встречаются при БК.

Для установления диагноза требуется комплексное обследование и динамическое наблюдение за больным (табл. 2).

Клиническое наблюдение

Ребенок Г-н, 16 лет, поступил в детско-подростковое отделение Университетской клиники НИИ фтизиопульмонологии 24.12.14 г. с жалобами на заложенность носа, редкий кашель, боли в животе, слабость, тошноту. Мальчик постоянно проживает в Татарстане.

Из анамнеза известно, что в марте 2014 г. появился учащенный стул до 5 раз в сутки от водянистой до кашицеобразной консистенции, боли в животе перед дефекацией, ночные дефекации (1–2 раза за ночь). На фоне лечения Энтерофурилом отмечалось кратковременное улучшение. С 22.08.14 г. по 29.08.14 г. находился на лечении в гастроэнтерологическом отделении ДРКБ (Казань) с диагнозом: Хронический гастродуоденит, стадия обострения. Гипотония кардии. Гастроптоз. ДГР. Хронический холецистит, стадия обострения. Неспецифический язвенный колит? Сальмонеллез, энте-

роколитическая форма, средней степени тяжести. Бактериологический посев кала от 24.08.14 – выделена *Salmonella enteritidis*.

Проведена *колоноскопия* (28.08.14): Слизистая толстой кишки от ануса до селезеночного угла – яркая гиперемия, выражен отек, гаустрация не прослеживается, слизистая местами бугристая, сосудистый рисунок в нижней трети прямой кишки смазан, проксимальнее – не просматривается. На всем протяжении наложения желтоватой слизи, местами – дефекты слизистой от 3 до 6–8 мм с фибрином (рис. 1), в сигме – единичное полиповидное образование 5–6 мм 3 типа. Выполнена биопсия. Контактная кровоточивость умеренная. Заключение: нельзя исключить неспецифический язвенный колит.

Патогистологическое исследование биоптатов: Во всех фрагментах слизистой толстой кишки выражена полиморфно-клеточная лейкоцитарная инфильтрация в собственной пластинке. Неравномерная плотность расположения крипт. Деформация крипт, ветвление единичных крипт. В отдельных криптах явления криптита. Крипт-абсцессов не видно. Единичные мелкие эрозии слизистой. По исследованному материалу можно предположить неспецифический язвенный колит.

Получал лечение: стол №5, креон, урсосан, бактисубтил, мотили-

Таблица 2. Различия между туберкулезом и болезнью Крона [2, 8–10, 12]

	Туберкулез	БК
Клинические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез в анамнезе, или заболевание, протекающее в настоящее время • Наличие контакта с больными туберкулезом • Фистулы гораздо реже • Абдоминальные абсцессы • Изменения при рентгенографическом исследовании грудной клетки 	<ul style="list-style-type: none"> • Фистулы • Абсцесс стенки кишечника • Анальные периректальные изменения • Кровянистый стул • Перфорация кишечника • Рецидивирование после резекции кишки
Эндоскопические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Поверхностные, поперечные язвы неправильной формы без преобладающего сегментарного распространения • Псевдополипы • Слепая кишка > подвздошной кишки • Вовлечение илеоцекального клапана (наличие щели) • Милярные высыпания на брюшине 	<p>Могут выглядеть как изменения при туберкулезе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Горизонтальное изъязвление • «Булыжная мостовая» • Афтозные язвы • Подвздошная кишка > слепой кишки • Илеоцекальный клапан может быть стенозирован или изъязвлен
Гистопатологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Крупные, плотные, сливающиеся гранулемы • Подслизистые гранулемы • Казеозный некроз и подслизистый стеноз • Казеозные изменения в кишечной стенке и увеличение брыжеечных лимфатических узлов • Позитивный тест на кислотоустойчивые бактерии • Диспропорциональное подслизистое воспаление • Полоски эпителиоидных гистиоцитов выстилают поверхность язв 	<ul style="list-style-type: none"> • Неказеозные гранулемы/некроз может выявляться практически у 50% пациентов
Специфические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление МБТ: методами бактериоскопии по Цилю-Нильсену люминесцентной микроскопии, культуральное исследование, использования ВАСТЕС-системы, метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР), иммуногистохимическим методом. Материал для исследования: мокрота, промывные воды бронхов и каловые массы, ткани и асцитическая жидкость. • Туберкулинодиагностика • Диаскин-тест • Сывороточное исследование антител к PPD • Исследование ИФН-γ (квантифероновый тест, гамма-интерфероновый тест) • Рентгенография грудной клетки для исключения туберкулеза легких 	<p>Анти-Saccharomyces cerevisiae антитела и перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) не имеют значения при дифференциальном диагнозе двух состояний, но значимы для разграничения ЯК и БК</p>
Визуальные методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Слепая кишка > подвздошной кишки • Асимметричное утолщение • Асцит • Маленькие перицекальные лимфатические узлы • Брыжеечные узлы >1 см с кальцификацией и центральным разжижением 	<ul style="list-style-type: none"> • Подвздошная кишка > слепой кишки • Симметричное утолщение • Брыжеечные узлы 3–8 мм

ум, специфической терапии ЯК не получал. Выписан с улучшением – боли в животе купировались, но сохранялся неустойчивый стул до 5 раз в сутки, ночные дефекации. После выписки наблюдался у инфекциониста по месту жительства, получал Цефантрал (цефотаксим) по поводу сальмонеллеза. Бактери-

ологический посев кала – 3-кратно отрицательный.

С 07.10.14 по 17.10.14 повторное стационарное лечение и обследование в ДРКБ. При обследовании: лейкоцитоз 11,48 тыс./л, ускорение СОЭ до 24 мм/ч., снижен уровень альбуминов до 32 г/л (норма 35–50 г/л), СРБ 0,35 мг/дл. Диагноз

при выписке: НЯК, левосторонний, средней степени тяжести, активная фаза. На фоне лечения (метронидазол, смекта, салофальк *per os* и *per rectum*, мезим) состояние улучшилось: уменьшилась кратность стула до 2 раз в сутки, стул кашицеобразный, ночные дефекации купировались. Дома получал салофальк

per os 3 г/сут., ректально 1 г/сут.

18.10.14 резко ухудшилось состояние – рвота, боли в животе, учащение стула, признаки гемоколита, фебрильная лихорадка, боли в горле.

20.10.14 госпитализирован в ДРКБ. В динамике нарастала слабость, похудание, участился стул до 20–24 раз в сутки, все порции кала с примесью крови. При обследовании: гемоглобин снизился до 90 г/л, лейкоцитоз 11,08 тыс./л, тромбоцитоз 406 тыс./л, нарастание СОЭ до 68 мм/ч., СРБ до 5,4 мг/дл. Бактериологический посев кала от 22.10.14 – патогенных м/о семейства кишечных не обнаружено.

Колоноскопия (27.10.14): колоноскоп проведен до средних отделов сигмовидной кишки. Слизистая прямой кишки – сосудистый рисунок усилен, больше за счет венозного компонента, проксимальнее (до дистальной трети сигмы) – отек, гиперемия, сосудистый рисунок смазан, единичные полиповидные образования 3–4 мм, складки сглажены, контактная кровоточивость не выражена. Еще проксимальнее 2/3 сигмы – отек, множественные язвы с ровными краями, глубиной до 4–5 мм, местами практически циркулярные, выполнена биопсия. **Заключение:** по эндоскопической картине нельзя исключить болезнь Крона. **Патогистологическое исследование (29.10.14)** в исследованных препаратах слизистой тонкой кишки данных за болезнь Крона нет. Мелкие кровоизлияния в ворсинках слизистой. Минимальная лимфоплазмочитарная инфильтрация в собственной пластинке. В препаратах толстой кишки к изменениям от 02.09.14 добавилась гигантоклеточная трансформация клеток (вероятно, ЦМВИ).

Получал лечение: Инфузионная терапия, метронидазол (20–29.10.14), цефтриаксон (20–22.10.14), ципрофлоксацин (22–29.10.14), сульфед (с 29.10.14), салофальк (4 г/сут.), креон, смекта, аминокaproновая кислота (20–23.10.14), дицинон, но-шпа, квамател (23–29.10.14), преднизолон в/в (4 мг/кг/сут. с 24.10.14), азатиоприн (75 мг/кг с 24.10.14), курантил, нексиум (с 29.10.14 в/в). На фоне проводимой терапии состояние с некоторой положительной динамикой: стал активнее, появился аппетит, нормализовалась температура тела, уменьшилась кратность стула с 18–20 до 5–6 раз в день, примесь крови в стуле значительно уменьшилась, сохранялась в виде небольшого объема и не в каждой порции, в крови уменьшились признаки воспалительной



Рисунок 1. Эндоскопическая картина слизистой оболочки толстой кишки (нисходящая ободочная и сигмовидная) от 28.08.2014

активности. Но сохранялись боли в животе, ложные позывы на дефекацию. В ночь на 29.10.14 – ухудшение состояния: резко усилились боли в животе, на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости – пневмоперитонеум и признаки непроходимости кишечника, на УЗИ – межпетельная жидкость с гиперэхогенными включениями. С подозрением на перитонит, перфорацию кишечника взят на операцию в экстренном порядке.

29.10.14 выполнена **лапаротомия:** в брюшной полости во всех отделах раздутые петли кишечника, фибрин, гнойный выпот с каловыми массами. При ревизии тонкой кишки выявлена резкая инфильтрация, гиперемия, отек с предперфо-

рациями в виде темных пятен и дряблой кишечной стенки и перфоративным отверстием на предбрыжеечном крае с неровными краями. Выполнена резекция терминального отдела подвздошной кишки в пределах неизменной кишки и илеоцекального угла до середины восходящей ободочной кишки. Культи ободочной кишки ушита. Тонкая кишка выведена через отдельный разрез в правом подвздошье в виде одноствольной стомы. При ревизии толстой кишки – видимых изменений не обнаружено. **Патогистологическое исследование операционного материала** (илеоцекальный угол, слепая кишка длина 10 см, аппендикс 6,5 см, тонкая кишка 50 см) (30.10.14): Ткани уплотнены, на брюшине налет фи-

брина, в области тонкой кишки две перфорации неправильной формы 2 см и 1 см, стенка гиперемирована, кровоизлияния, язвенные дефекты неправильной формы. В тонкой кишке, аппендиксе и толстой кишке обнаружены язвенно-некротические изменения с лейкоцитарной инфильтрацией всех слоев, крипт-абсцессы. Буллезные изменения слизистой толстой кишки, гигантоклеточная трансформация эпителия и эндотелия сосудов (ЦМВ?). Перитонит. Гнойный оментит. **Заключение:** можно предположить наслоение ЦМВ на неспецифический язвенный колит. У ребенка с ВЗК (вероятнее всего НЯК) на фоне присоединения вирусной инфекции – сильнейшее обострение с развитием тяжелого гемоколита вследствие язвенно-воспалительного процесса, осложненного перфорацией в районе илеоцекального угла. В послеоперационном периоде отмечалось нагноение раны, длительное заживление.

02.12.2014 проведена контрольная колоноскопия: Эндоскоп проведен в средние отделы сигмы. Доступная осмотру слизистая – рыхлая, с участками грануляций и псевдополипов до 4–5 мм, сосудистый рисунок местами смазан, местами деформирован, складки сглажены, видны участки рубцовой ткани. Создается впечатление о некотором сужении просвета на уровне перехода сигмы в нисходящую ободочную кишку. Контактная кровоточивость незначительная. Во время проведения эндоскопа выраженная болезненность. Заключение: Язвенный колит, стадия рубцевания язв. Для дальнейшего обследования и лечения направлен в гастроэнтерологическое отделение ФГБУН НЦЗД.

Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД РАМН 10.12.14–24.12.14 г. Лабораторно: Нв=114 г/л, лейкоциты 6,31 тыс., повышение СОЭ=24 мм/ч., СРБ=до 6 мг/л, фекальный кальпротектин (биомаркер «фекального воспаления», который коррелирует с гистологической и эндоскопической активностью заболевания) 125 мг/г (норма <50 мг/г).

Биохимический анализ крови – альбумин 34 г/л (норма 32–45 г/л), С-реактивный белок однократно 6,43 мг/л (норма менее 5 мг/л), билирубин общий, прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, глюкоза, калий, натрий, мочевины, креатинин в пределах нормальных показателей.

Обследование на герпесвирусные инфекции (ИФА) обнаружено повышение уровня IgG к ЦМВ 140 Ед/л (норма менее 12 Ед/л), IgM – 5,7 Ед/мл (норма менее 18 Ед/л). Что можно расценить как неактивную персистирующую ЦМВ-инфекцию. Вирус простого герпеса 1, 2 типа IgG положительный – более 30 (индекс в норме менее 0,9), IgM отрицательный.

Аутоантитела: антитела (АТ) к сахаромикетам IgG, IgA отрицательные, АТ к двухпочечной ДНК – отрицательные, АТ к однопочечной ДНК – отрицательные, кардиолипин IgM, IgG – отрицательные.

Учитывая локализацию поражения – тонкая и толстая кишки, трансмуральный характер воспаления, осложнение – прободение кишечника с развитием перитонита, воспалительные изменения по гемограмме, повышенный уровень СРБ, повышение уровня фекального кальпротектина до 125 мкг/г, можно поставить диагноз: Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, воспалительная форма, умеренная степень активности, обострение. Состояние после оперативного лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.14). Носитель терминальной илеостомы. Принимая во внимание высокую активность заболевания и гормонозависимость, показано назначение биологической терапии Инфликсимабом. Перед назначением биологической терапии мальчику проведена КТ органов грудной клетки для исключения туберкулеза.

Компьютерная томография органов грудной клетки (13.12.14) Слева в С3, субплеврально, определена группа очаговых образований с нечеткими контурами. Размеры наибольшего очага 7×7 мм. Вокруг очагов отмечаются перифокальные

изменения. Видны множественные плевропульмональные и плевродиафрагмальные спайки. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. Заключение: КТ-картина позволяет думать об очаговой форме туберкулеза.

Заключение фтизиатра: Очаговый туберкулез S3 левого легкого в фазе инфильтрации, «малая» форма. Туберкулез кишечника? Рекомендовано: проведение курса специфической химиотерапии в условиях специализированного стационара. Иммуносупрессивная терапия противопоказана.

Консультация патоморфолога в НИИ фтизиопульмонологии: (19.12.14): в червеобразном отростке картина обострения хронического аппендицита, периаппендицит. В тонкой кишке на значительном протяжении отсутствуют ворсинки и местами эпителиальная выстилка, подслизистый слой содержит густые лимфоцитарные инфильтраты, резко расширена сосудистая сеть. Морфологические изменения документируют наличие энтерита неуточненной этиологии. Признаков гранулематозного воспаления (туберкулез, болезнь Крона) нет.

На фоне проводимой терапии (Пентаса 4 гр, Азатиоприн 75 мг, м/к салофальк, креон, препараты кальция, некسيوم, трихопол) состояние ребенка оставалось стабильным. Рекомендовано: продолжить прием препаратов 5АСК (Пентаса) в дозе 65 мг/кг и цитостатическая терапия Азатиоприн 1,2 мг/кг. От назначения ГКС воздержаться. В отделении состояние ребенка оставалось стабильным, в весе не прибавил.

Ребенок переведен в туберкулезное детско-подростковое отделение (ТДПО) Университетской клинической больницы (УКБ) НИИ фтизиопульмонологии.

Фтизиатрический анамнез: БЦЖ вакцинирован в роддоме, рубец – 4 мм. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Ранее фтизиатром обследован в 2002 г. по поводу «виража» туберкулиновых проб. Получал превентивное лечение. Последняя проба Манту в 2013 г. – 13 мм папула, 15.12.14 г. –

10 мм папула, диаскин-тест (ДСТ) от 16.05.14 г. – отрицательный, 15.12.14 г. – 10 мм гиперемия (положительный).

При поступлении: Общее состояние – средней степени тяжести. Подросток высокого роста, астеник. Вес 62 кг (50 перцентиль) Рост – 186 см (97 перцентиль). Кожные покровы – нормальной окраски, чистые от сыпи, *acne vulgaris* на лице, груди, спине, плечах. По срединной линии от пупка до лобка послеоперационный шов с признаками воспаления. В правой подвздошной области илеостома. Видимые слизистые бледно-розовые. Подкожно-жировой слой – развит недостаточно, распределен равномерно, тургор тканей снижен. Периферические лимфоузлы: не увеличены. Костно-мышечная система – без видимых деформаций. Дыхание через нос – свободное. Грудная клетка – нормостеническая, аускультативно в легких – дыхание везикулярное, симметрично проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык обложен беловатым налетом. Живот – мягкий, безболезненный при пальпации. Область правого подреберья визуально не увеличена. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. В правой подвздошной области колостомический мешок. Илеостома без признаков воспаления. Стул по илеостоме жидкий утром, к вечеру кашицеобразный. Область почек при пальпации и доколачивании субъективно безболезненна. Неврологический статус: без очаговой симптоматики. Менингеальных знаков нет.

Результаты обследования

Анализ крови общий – тенденция к нарастанию уровня СОЭ = 34 мм/ч.

Анализ мочи общий – эпизоды глюкозурии. Консультирован эндокринологом – глюкозурия неясной этиологии. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена на фоне патологии кишечника.

Анализ крови биохимический на фоне проводимой терапии – нарас-

тание уровня АЛТ до 1,5 норм, что расценено как лекарственно-индуцированное поражение печени.

Анализ крови на маркеры гепатитов В, С (25.12.14): отрицательный результат.

Микробиологические исследования: материал (кишечное содержимое, мокрота, моча) методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкие питательные среды (ВАСТЕС-MGIT 960), твердые питательные среды МБТ не обнаружены.

Антиген-специфическая индукция интерферона-гамма от 28.01.15 г. – результат отрицательный.

Диаскин-тест (ДСТ) от 15.12.14 г. – гиперемия 10 мм (положительный).

КТ органов брюшной полости и малого таза от 22.01.15 г.: В дорсальных отделах среднего сегмента правой почки отмечается жидкостное образование 12 мм с кальцинацией в передней стенке. Другие органы без патологических изменений. Аденопатии брюшной полости и малого таза не отмечается.

Проведенное лечение: изониазид, пиразинамид, рифампицин, амикацин, авелокс, пиридоксин, урсосан. Учитывая снижение активности рифампицина на фоне применения азатиоприна, азатиоприн и пентаса были отменены.

КТ органов грудной клетки от 03.02.15 г. (контроль): В язычковых сегментах отмечается единичный мягкотканый субплевральный очаг. На остальном протяжении левого легкого и в правом легком без изменений. Внутригрудной аденопатии не выявлено. Жидкости в плевральных полостях не отмечено. По сравнению с КТ от 13.12.14 г. отмечается полное рассасывание очагов в С3 левого легкого. Очаг в язычковых сегментах без динамики.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: общее состояние при выписке удовлетворительное, уменьшились симптомы интоксикации, за период пребывания в отделении прибавил в весе 6,5 кг. Расширена диета. Жалоб не

предъявляет. Послеоперационные швы по срединной линии живота без признаков острого воспаления. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Илеостома функционирует. Учитывая данные анамнеза («вираж» туберкулиновых проб в 2002 г.), положительный результат диаскин-теста, наличие у ребенка очагового туберкулеза, выраженную положительную динамику со стороны интоксикационного и кишечного синдрома на фоне противотуберкулезной терапии, нельзя исключить туберкулез кишечника. Целесообразно продолжить противотуберкулезную терапию 4–5 препаратами до очередного КТ контроля. Выявленные изменения правой почки в виде кисты с кальцинатами и глюкозурия требуют дообследования. Выписан из отделения досрочно по просьбе пациента и мамы, с рекомендациями продолжить лечение в стационаре по месту жительства.

Диагноз при выписке: Очаговый туберкулез С3 левого легкого в фазе рассасывания. МБТ (–). Туберкулез кишечника. Состояние после оперативного лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.14 г.). Носитель терминальной илеостомы.

Сопутствующий диагноз: Болезнь Крона толстой и тонкой кишки. Дисфункция билиарного тракта. Вторичные изменения поджелудочной железы. Киста правой почки. Глюкозурия.

Рекомендации при выписке:

1. Наблюдение фтизиатра, гастроэнтеролога, эндокринолога, консультация нефролога по месту жительства.
2. Продолжить прием противотуберкулезных препаратов (изониазид, пиразинамид, рифампицин; авелокс и амикацин).

После выписки из УК НИИ фтизиопульмонологии специфической терапии по поводу болезни Крона не получал. На фоне проводимой противотуберкулезной терапии (ПТТ) отмечалась отчетливая положительная динамика – купирование очаговых изменений в легких, при-

бавка весе – 10 кг за 6 мес., улучшение общего самочувствия, нормализация характера стула.

С 15.06.2015 по 25.06.2015 находился в отделении гастроэнтерологии НЦЗД с диагнозом: Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, воспалительная форма, ремиссия. Состояние после оперативного лечения: лапаротомия, резекция илеоцекального угла, терминального отдела подвздошной кишки (от 29.10.2014). Носитель терминальной илеостомы. Проводилась комплексное обследование. Рекомендовано: маалокс 1 мес., урсофальк 1 мес. Госпитализация в хирургическое отделение НЦЗД в сентябре 2015 г. для закрытия илеостомы.

22.08.2015–28.08.2015 – находился в хирургическом отделении ДРКБ с диагнозом: Стеноз илеостомы. Частичная низкая кишечная непроходимость. Проводилась консервативная терапия с положительным эффектом.

01.09.15–08.09.15 находился в хирургическом отделении для проведения дообследования и решения вопроса о закрытии илеостомы.

Данные обследования: Анализ кала на токсины *Clostridium difficile* (табл. 3).

По поводу инфекции, вызванной *Cl. Difficile*, назначен Ванкомицин курсом 7 дней.

Колоноскопия (07.09.2015): осмотр через стому подвздошной кишки – слизистая оболочка бледно-розовая, сосудистый рисунок сохранен, складки без особенностей; восходящая, поперечно-ободочная, нисходящая, содержимое сигмовидной кишки – слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка отечная с геморрагическим компонентом, усиливающимся при инсuffляции воздухом; сосудистый рисунок смазан, складки утолщены; тонус кишки снижен. Прямая кишка: просвет сохранен, без содержимого, слизистая оболочка отечная с геморрагическим компонентом, усиливающимся при инсuffляции воздухом; сосудистый рисунок усилен; складки утолщены, тонус кишки снижен; маргинальные столбы отечные, наружный анальный сфинктер без особенностей.

Таблица 3. Анализ кала на токсины *Clostridium difficile*

дата	02.09.15	07.09.15
кlostридии (токсин А)	положительный	положительный
кlostридии (токсин В)	отрицательный	положительный

Заключение: распространенный колит, сигмоидит, проктит с геморрагическим компонентом.

ФЭГДС (07.09.2015) **Заключение:** Терминальный эзофагит. Распространенный гастрит. Дуоденит. Еюнит.

Анализ крови общий – Нв=141 г/л, лейкоц.=6,55 тыс., СОЭ=9 мм/ч.

Анализ мочи общий – без воспалительных изменений, глюкоза в норме.

Биохимический анализ крови – билирубин общий, прямой, АЛТ, АСТ, глюкоза, амилаза, креатинин, мочеви́на – в пределах нормы.

Учитывая воспалительные изменения в отключенной кишке, явления *Cl. Difficile*-ассоциированной инфекции, решено воздержаться от операции по закрытию илеостомы. Рекомендовано возобновить специфическую терапию ВЗК: Пентаса 1500 мг 3 раза в день постоянно, микроклизмы Салофальк 2 г на ночь через день. Продолжить противотуберкулезную терапию. Госпитализация в хирургическое отделение НЦЗД в марте 2016 г.

Обсуждение

На данном клиническом примере показано, как сложна дифференциальная диагностика между разными формами ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона) и туберкулезом кишечника. С одной стороны, учитывая локализацию участков воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте – тонкая и толстая кишки, гистологические данные – трансмуральный характер поражения, наличие крипт-абсцессов, осложнения – перфорация кишечника с развитием перитонита, рецидивирующее течение воспаления в кишке, можно думать о течении болезни Крона. Причиной обострения, по-видимому, являлось наслоение в августе 2014 г. сальмонеллеза, в октябре 2014 г. –

ЦМВ-инфекции, в сентябре 2015 г. *Cl. Difficile*-инфекции.

С другой стороны, учитывая данные анамнеза («вираж» туберкулиновых проб в 2002 г.), положительный результат диаскин-теста, наличие у ребенка очагового туберкулеза, выраженную положительную динамику со стороны интоксикационного и кишечного синдрома на фоне противотуберкулезной терапии, нельзя исключить течение туберкулеза кишечника, что должно учитываться для определения дальнейшей тактики ведения пациента, особенно в период хирургического лечения (операция по закрытию стомы). Типичные туберкулезные гранулемы с казеозным некрозом обнаруживаются не более чем в 30% случаев туберкулеза кишечника. Для подтверждения диагноза «Туберкулез кишечника» может применяться терапия *ex juvantibus* – назначение 2–3 противотуберкулезных препаратов в течение 1–2 месяцев с последующей оценкой эффективности. Учитывая сходство клинических проявлений ВЗК и туберкулеза кишечника, необходимо на ранних этапах обследования исключить туберкулезную этиологию процесса. Так как назначаемое при ВЗК иммуносупрессивное лечение (азатиоприн, ГКС, препараты биологической терапии) может привести к обострению и диссеминации туберкулезной инфекции.

Воспалительные изменения в слизистой оболочке толстой кишки на фоне носительства илеостомы можно расценить как синдром отключенной толстой кишки. ■

Список литературы находится в редакции

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Болезнь Вильсона–Коновалова в практике врача–педиатра



В.А. Родионов¹ – д.м.н., профессор, И.Е. Иванова² – д.м.н., доцент,
М.В. Будылина¹ – к.м.н., доцент, И.Н. Егорова² – к.м.н., доцент, А.В. Контаурова³ – врач–педиатр
¹ Чувашский государственный университет, г. Чебоксары
² Чувашский институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары
³ Республиканская детская клиническая больница, г. Чебоксары

Статья посвящена редкому заболеванию печени – болезни Вильсона–Коновалова. Дано определение болезни, освещены этиология, патогенез, классификация, клинические признаки, диагностические критерии, методы лечения. Приведен пример собственного наблюдения случая болезни Вильсона–Коновалова у девочки 16 лет, отражены трудности диагностики.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, заболевания печени у детей, медь, церулоплазмин, кольца Кайзера–Флейшера, D-пеницилламин.

V. Rodionov¹ – M.D., Professor, I. Ivanova² – M.D., Associate Professor, M. Budylna¹ – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, I. Egorova² – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, A. Kontaurova³ – Pediatrician

¹ Pediatric Surgery Department, Chuvash State University, Cheboksary

² Chuvash Medical Continuing Education Institute, Cheboksary

³ Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary

Wilson's diseases in the practice of pediatrician

The article is devoted to a rare liver disease – Wilson's Disease. The authors give the definition of the disease; throw light on its etiology, pathogenesis, classification, clinical features, diagnostic criteria, and methods of treatment, providing the evidence of their own observation of Wilson's disease occurrence in a 16-year-old girl, describing the difficulties of diagnosing the case.

Keywords: Wilson's diseases, liver diseases in children, copper, ceruloplasmin, Kayser-Fleischer rings, D-penicillamine.

Заболевания печени представляют собой сложнейшую проблему практической педиатрии. Это обусловлено многообразием гепатопатий (хронические вирусные гепатиты, болезни печени аутоиммунного генеза, наследственной и обменной этиологии), трудностью диагностики и лечения, неблагоприятным течением с ранним формированием цирроза печени. Около 20% пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии имеют абсолютные и относительные показания к трансплантации печени [9, 13, 14]. В связи с многообразием клинических проявлений необходим сложный диагностический поиск для установления диагноза [7, 8].

Одним из редких (распространенность 1–9 случаев на 100 000 населения) наследственных обменных заболеваний, протекающих с поражением печени, является болезнь Вильсона–Коновалова (БВК, синонимы *гепатолентикулярная дегенерация*, *гепатоцеребральная дистрофия*), код по МКБ-10 – E83.0. Это тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого микроэлемента в тканях и сочетанному поражению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга (преимущественно подкорковых ядер) [5, 8, 9].

Причиной возникновения БВК являются мутации гена АТР7В, который локализован на 13-й хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медь-транспортирующую АТФ-азу Р-типа – АТР7В. Недостаток АТФ-азы 7В вызывает БВК. Носителем дефектного гена по ориентировочным оценкам является каждый 90–100-й человек. Фермент АТФ-аза 7В участвует в выведении меди из организма. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании функционально активного церулоплазмينا из апоцерулоплазмينا, который затем выделяется в кровь. В крови 80–90% меди связано с основным ее переносчиком – церулоплазмином. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает

выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Избыток меди в гепатоцитах ведет к генерации свободных радикалов, перекисному окислению липидов и повреждению клеточных мембран, некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу. В связи с лизисом гепатоцитов повышается уровень свободной меди в сыворотке крови, значительно возрастает выведение меди с мочой. Накопление меди в головном мозге ведет к некрозу нейронов с образованием полостей (кист) [1–3, 12].

Первые клинические симптомы заболевания чаще всего проявляются в возрасте от 5 до 45 лет. Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки. Заболевание, являясь мультисистемным, затрагивает многие органы и системы, что определяет многообразие клинических проявлений и может создавать трудности в диагностике [4, 6, 10, 11, 14].

Приводим случай трудной и поздней диагностики болезни Вильсона-Коновалова.

Пациентка Ю., 16 лет, поступила в стационар с жалобами на увеличение размеров живота.

Анамнез заболевания: За 6 месяцев до настоящей госпитализации в октябре девочка обратилась к гинекологу по поводу нерегулярного менструального цикла. По данным УЗИ обнаружена дермоидная киста правого яичника, большое скопление жидкости в малом тазу. В декабре 2013 г. проведена цистовариотомия справа (гистологически подтвержден диагноз дермоидная киста). При ревизии брюшной полости обнаружено, что печень диффузно изменена, поверхность бугристая. Произведена биопсия печени: в препарате «картина хронического гепатита с формированием ложных долек». В биохими-

ческих анализах крови выявлен синдром цитолиза легкой степени (АЛТ 52 Ед/л, АСТ 112 Ед/л, при норме до 40). Осмотрена гепатологом, исключены хронические гепатиты В и С. Рекомендован прием урсосана. В биохимических анализах крови от апреля 2014 г. АЛТ 29, АСТ 61 Ед/л. В апреле девочка заметила увеличение размеров живота, по поводу чего самостоятельно обратилась к врачу. В связи с клиническими симптомами асцита госпитализирована в хирургическое отделение, где проведена КТ органов брюшной полости: выраженный асцит, диффузные изменения печени с признаками ее дистопии и уменьшения размеров, контуры неровные бугристые, спленомегалия. Для дальнейшего обследования и лечения переведена в соматическое отделение.

Анамнез жизни: от второй беременности, протекавшей удовлетворительно, вторых срочных самопроизвольных родов в тазовом предлежании с массой тела 3600 г, длиной 52 см. На грудном вскармливании до 3 лет. Росла и развивалась по возрасту. В 6 лет перенесла менингококковую инфекцию с менингококкцемией, когда в биохимическом анализе крови отмечался высокий уровень билирубина (до 128 мкмоль/л), выраженный синдром цитолиза (АЛТ 1556 нмоль/лс – в 10 раз выше верхней границы нормы). Обследований на предмет этиологии гепатита и дальнейшего контроля за биохимическими анализами не проводилось. Аллергологический анамнез не отягощен. Профилактические прививки проводились по национальному календарю, реакция Манту в пределах нормы. Наследственность по заболеваниям печени не отягощена. У родственницы по линии отца рак яичника. Социальный анамнез благополучный.

Клинические данные при поступлении в стационар: Состояние тяжелое, обусловленное состояниями асцита, анемии, выраженным астено-невротическим синдромом (вялость, сонливость, эмоциональная лабильность, негативное отношение к пребыванию в стационаре,

плаксивость, агрессивность). Положение активное. Астенического телосложения, пониженного питания. Рост 173 см (7-й коридор), масса 57 кг (5-й коридор). Кожные покровы бледные, нормальной влажности, угревая сыпь на лице, на животе расчесы, рубец от лапароскопической операции. Внепеченочных проявлений нет. Слизистая полости рта чистая, розовая. Язык обложен густым желтоватым налетом. Подкожно-жировая клетчатка развита равномерно понижено. Лимфатические узлы пальпируются единичные 1-го порядка подчелюстные, подмышечные, безболезненные, подвижные. Пастозность голеней. Костная система и суставы без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме. Мышечная система без патологических изменений. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Перкуторно ясный легочной звук. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 в минуту. Систолический шум на верхушке сердца. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. АД 96/56 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме. Окружность живота 81 см. Пальпация живота затруднена из-за скопления жидкости в брюшной полости, безболезненная. Положительные пальпаторные и перкуторные симптомы асцита. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Щитовидная железа I ст., диффузная. Половое развитие: Ма4, Ах3, Р3, Ме с 14 лет, не регулярные, аменорея вторичная.

Органы чувств: миопия (носит очки).

Данные лабораторного и функционального обследования

Общий анализ крови: Эритроциты $4,05 \times 10^{12}$, гемоглобин 113 г/л, тромбоциты 65×10^6 , лейкоциты $2,8 \times 10^9$, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 44%, лимфоциты 48%, моноциты 1%, СОЭ 5 мм/ч. В дальнейшем отмечены лейкопения до $2,4 \times 10^9$, тромбоцитопения до 41×10^6 , анемия с гемоглобином до 103 г/л.

Общий анализ мочи без патологии.

Кал на яйца глист отрицательный.

Биохимический анализ крови: Билирубин общий 12 мкмоль/л – прямой 1 – непрямой 11, АЛТ 31 Ед/л, АСТ 66 Ед/л, щелочная фосфатаза 267 Ед/л, ЛДГ 320 Ед/л, сывороточное железо 9 мкмоль/л, мочевина 2,1 ммоль/л, креатинин 57 мкмоль/л, холестерин 3,7 ммоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, лактат 2 ммоль/л, общий белок 56 г/л, альбумины 41,25%, альфа-1 4,65%, альфа-2 8,96%, бета 11,56%, гамма 33,85%, соотношение альбумины/глобулины 0,7. СРБ отрицательный. АФП 3,8 МЕ/мл (норма до 14,4), церулоплазмин 78 мг/дл.

Коагулограмма: ПТИ 71%. ПТВ 17,4 с, АЧТВ 41,8 с, ТВ 19,6 с. Фибриноген 2,71 г/л, ПО 1,46, МНО 1,5, РФМК отрицательная.

Нарушений кислотно-основного состояния, электролитного обмена не выявлено.

Суточная моча на медь 1,4 мкмоль/л (норма до 0,94).

Маркеры вирусных гепатитов в крови – Анти-HDV, HBsAg, Анти-HBcM, Анти-HBcсум. Анти-HBe, Анти-HCV от 30.04.2013 г. отрицательные.

Панель аутоантител при аутоиммунных заболеваниях печени (иммуноблог) – AMA-M2, M2-3E, SP100, PML, GP210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/RO-52 – отрицательные.

ИФА крови на гельминты: антитела к аскариде титр 1:100, к эхинококку, описторхозу, трихинелле, токсокаре – отрицательные.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы Т3 св. 2,9 пмоль/л (норма), Т4 св. 13,2 пмоль/л (норма), ТТГ 3,3 мкМЕ/мл (норма), пролактин 626 мМЕ/мл (норма).

Результаты исследования на туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекцию отрицательные.

Анализ пунктата костного мозга. Заключение: костный мозг гипоклеточный, состав полиморфный миелоидный и эритроидный. Росток представлен хорошо. Тромбоциты в небольшом количестве, скоплениями.

Эзофагогастродуоденоскопия: Неатрофический гастрит. Очаговый дуоденит.

УЗИ органов брюшной полости: ЭХО-признаки выраженного асцита, гепатоспленомегалии с выраженным диффузно-неоднородным изменением паренхимы печени и умеренным уплотнением паренхимы селезенки. Увеличение размеров желчного пузыря с выраженным утолщением его стенки и синдромом «сладжа».

УЗДГ сосудов печени, селезенки: Стенки воротной вены уплотнены. Печеночные вены в диаметре 5 мм, скорость 32 см/с., тип кровотока венозный. НПВ в диаметре 14 мм, скорость 100 см/с., венозный тип кровотока. ЭХО-признаки перипортального цирроза с расширением просвета селезеночной, верхней брыжеечной и левой почечной вен. Допплерографические признаки снижения показателей кровотока в системе воротной и селезеночной вен, что свидетельствует о повышении давления в системе воротно-селезеночной вен. Высокий индекс периферического сопротивления в собственной печеночной артерии свидетельствует о высокой эхоплотности паренхимы печени.

Эхокардиография: ПМК 1-й степени. ПТК 2-й степени. Множественные АХЛЖ.

ЭКГ: ЧСС 76–84 в мин. Ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Консультация офтальмолога. Миопия слабой степени.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: легочные поля без очаговых, инфильтративных теней, несколько усилен прикорневой рисунок, корни малоструктурны, тяжисты. Синусы свободны, купола диафрагмы несколько приподняты. Сердце обычных размеров и конфигурации.

На основании клинических данных в виде синдрома асцита, данных УЗИ и КТ органов брюшной полости, гистологического исследования биоптата печени,

лабораторных изменений в виде лейкопении, тромбоцитопении, минимального синдрома цитолиза, гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии, снижения протромбинового индекса выставлен основной клинический диагноз: Цирроз печени, стадия 3-С по Чайлд-Пью. Печеночно-клеточная недостаточность. Асцит. Синдром вторичного гиперспленизма: тромбоцитопения, лейкопения. Болезнь Вильсона-Коновалова?

В процессе диагностического поиска этиологии цирроза печени исключены экстрапеченочные проблемы (онкологические заболевания, болезни кроветворения, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, гельминтозы, специфические генерализованные инфекции), хронические вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит.

Для уточнения диагноза больная была направлена в отделение гастроэнтерологии с гепатологической группой ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва, где были проведены дополнительные методы исследования:

Кровь на церулоплазмин: 14 мг/дл (норма 22–60).

Суточная экскреция меди с мочой: 50,1 мкг/л (132,9 мкг/сут.), на фоне приема купренила 869,5 мкг/л (1695 мкг/сут.).

Кровь на ДНК-диагностику болезни Вильсона-Коновалова: с целью поиска наиболее частых мутаций АТР7В выявлены мутации с.3207С>А и с3402delС в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова. Молекулярно-генетическим методом подтвержден.

Сцинтиграфия печени: диффузные изменения печени, признаки фиброза, портальная гипертензия. Спленомегалия.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения с признаками дисфункции дизэнцефальных структур, с сохраненным, нерегулярным, слегка замедленным ритмом коры больших полушарий.

МРТ головного мозга: признаков объемного и/или очагового пора-

жения вещества головного мозга не выявлено.

ЭГДС: множественные эрозии и активные язвы желудка. Высокий риск потенциального желудочно-кишечного кровотечения. Эрозивный эзофагит. Варикозно расширенные вены пищевода I ст. Кардио-эзофагальный пролапс. Дуоденит.

Фиброэластометрия печени: F4 по шкале Metavir.

Консультация офтальмолога: наличие колец Кайзера-Флейшера справа и слева.

По результатам исследования выставлен диагноз: Цирроз печени в исход болезни Вильсона-Коновалова.

Заключительный основной диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова,

печеночная (абдоминальная) форма. Цирроз печени декомпенсированный. Синдром вторичного гиперспленизма: тромбоцитопения, лейкопения. Синдром портальной гипертензии. Варикозно расширенные вены пищевода I ст.

Сопутствующий: язвенная болезнь желудка, активные язвы, стадия эпителизации. Состояния после оперативного лечения дермоидной кисты правого яичника.

Назначена патогенетическая терапия: д-пеницилламин (купренил), препарат цинка (цинктерал), пиридоксина гидрохлорид, диета с исключением продуктов, богатых медью. На фоне проведенного лечения отмечена выраженная положительная динамика.

Выводы

В детской практике при выявлении поражений печени необходимо проведение тщательного диагностического поиска этиологического фактора гепатопатии, квалифицированный подход, динамическое наблюдение для избежания поздней диагностики и развития осложнений.

БВК должна предполагаться у каждого пациента с патологией печени неустановленной этиологии. Кроме того, исключать БВК следует у всех пациентов с признаками хронического гепатита или цирроза печени, независимо от наличия «другой» более частой причины заболевания печени. ■

Список литературы

1. Мартынова А.И., Моисеева В.С., Мухина Н.А. Внутренние болезни. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 591–620.
2. Богданов Э.И., Залялова З.А. Клинико-МРТ анализ различных вариантов болезни Коновалова-Вильсона // Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, вып. 1–2. – С. 5–10.
3. Иванова-Смоленская И.А. Болезнь Вильсона-Коновалова // Нервы. – 2006. – №4. – С. 12–15.
4. Игнатова Т.М. Ранняя диагностика болезни Вильсона-Коновалова: радикальное улучшение прогноза // Врач. – 2004. – №12. – С. 36–39.
5. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. – М.: Медицина, 1960. – 555 с.
6. Макарова В.А., Лекарь П.Г. Гепатоцеребральная дистрофия. – Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
7. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. – С. 376–393.
8. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство. – М.: Медицина, 2005. – С. 567–578.
9. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 632 с.
10. Сухарева Г.В. Поражения печени у больных с гепатоцеребральной дистрофией // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, №2. – С. 36–39.
11. Тоцкий В.М. Генетика. Одесса: Астропринт, 2002. – 710 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / А.Ю. Асанов, А.А. Соколов, С.Я. Волгина и др. – М., 2013. – 71 с.
13. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002. – С. 476–483.
14. Ala A., Ashkan K., Dooley J.S., Schilsky M.L., Walker A.P. Wilsons disease. Lancet, 2007. – Vol. 369 (9559). – Pp. 397–408.

Системная склеродермия у детей: два клинических случая



Е.И. Подлианова
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, относится к склеродермической группе болезней. Представляет собой прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно [3].

Этиология ССД сложна и недостаточно изучена. Предполагается мультифакториальный генез патологии, обусловленный взаимодействием неблагоприятных экзо- и эндогенных факторов (инфекции, охлаждение, вибрации, травмы, стресс, эндокринные нарушения, химические агенты, лекарственные препараты) с генетической предрасположенностью к заболеванию. В патогенезе ССД решающую роль играют нарушения иммунитета (клеточного и гуморального), что ведет к повышению коллагено- и фиброзообразования и нарушению микроциркуляции с активацией и пролиферацией эндотелия и гладкомышечных клеток, редупликацией базальных мембран, утолщением стенки и сужением просвета микрососудов, вазоспазмом, агрегацией форменных элементов, стазом, развитием облитерирующей микроангиопатии. Последнее, в свою очередь, приводит к дальнейшей активации иммунной системы и фибробластов, замыкает порочный круг прогрессирования болезни.

Ключевые слова: ювенильный системный склероз, дети.

E.I. Podlianova

Systemic Sclerosis in Children: Two Clinical Cases

Abstract. Systemic sclerosis (SS) is a progressive disease with polysyndrom characteristic changes in the skin, locomotor system, internal organs and widespread violations of the type of vasospastic Raynaud's phenomenon. It is assumed there is multifactorial genesis of pathology due to the interaction of adverse exogenous and endogenous factors with a genetic predisposition to the disease. In the pathogenesis of SS the key role is played by impaired immunity, leading to the increase in collagen and fibroformations, changes in the microcirculation with the activation and proliferation of endothelial and smooth muscle cells, obliterating the development of microangiopathy. This in turn leads to a further activation of the immune system and fibroblasts that vicious circle of disease progression. From 5 clinical forms of SS in pediatrics the most common is with juvenile onset before 16 years of age, focal lesions of skin and gemiforms, erased by Raynaud's phenomenon, articular syndrome with the development of contractures, the formation of abnormal development of limbs, unexpressed visceral pathology. They distinguish acute, subacute and chronic course; three stages and the degree of disease activity. To put the diagnosis of juvenile SS for the patient under the age of 16 the presence of proximal scleroderma and two small signs of the following are obligatory: sclerodactyly, Raynaud's phenomenon, digital tip ulcers, dysphagia, gastroesophageal reflux, arrhythmias, pulmonary fibrosis et al. Serological markers of autoimmunity play the important role here too: antinuclear antibodies, sc-selective autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [Scl-70], antifibrillar, anti-PM-Scl, antifibrillin or anti-RNA polymerase I or III). In children, the true frequency of SS is not known. In Zaporozhye 4 children with the diagnosis of SS are currently registered. Despite the fact that in medical literature there are a lot of published works on the SS, the diagnosis of this illness in children continues to cause difficulties for doctors-practitioners. Therefore we are presenting to our readers the two clinical cases of SS in children. The first example is the story of the boy's (M., 8 years old) illness. He appealed with the complains of pain in his right heel while walking, reduced size and deformation of the third finger on his right foot, redness and hyperpigmentation of round and linear form on the foot. As the result of the examination the diagnosis is the following: Systemic scleroderma, juvenile form, a chronic course, the initial stage, 1 degree activity. Noteworthy that the serological autoimmune markers were negative. During the therapy he received antifibrotic, cardiovascular, anti-inflammatory drugs, disaggregants, local treatment. The second example – a girl, O., 8 years old. Complaints against multiple focal changes in the skin in the form of seals, areas of hypo- and hyperpigmen-

tation, keratosis, dense edema, skin elasticity, scarring, moderate muscle-tendon contracture in the interphalangeal joints of the hands, feet, wrist joints. The chest radiograph shows local fibrosis S10 on both sides. She is being monitored for 5 years with the diagnosis of Systemic scleroderma, juvenile form, diffuse lesion of the skin, joints syndrome, Raynaud's phenomenon, focal fibrosis (S10) on both sides, reactive hepatitis, subacute course. During the entire observation period the increased rates of autoimmune markers are preserved: total antibodies to DNA 3–4 times higher and total antinuclear antibodies by 5–6 times. In contrast to the first patient, the girl's treatment includes corticosteroids and immunosuppressants. The presented cases of juvenile SS are indicative. They represent the two variants of the pathological process activity and flow. Taking into consideration the rare occurrence of SS in children and the complexity of the diagnosis the described examples will be useful for doctors of various specialties.

Keywords: *juvenile systemic sclerosis, children.*

В классификации выделяют 5 клинических форм ССД [1]:

1. диффузную (генерализованное поражение кожи и висцеральные поражения – ЖКТ, сердце, легкие и почки);
2. лимитированную (повреждение кожи преимущественно на кистях и лице), или CREST-синдром (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии);
3. overlap-, или перекрестный, синдром – сочетание ССД с признаками дерматомиозита, ревматоидного артрита или системной красной волчанки;
4. преимущественно висцеральную (доминирует поражение сердца, легких, ЖКТ, почек и сосудов, а изменения кожи минимальны или отсутствуют);
5. ювенильную с началом заболевания до 16 лет [4]. Эта форма имеет особую клини-

ческую картину и проявляется очаговым поражением кожи и гемиформой, стертым синдромом Рейно, суставным синдромом с развитием контрактур, формированием аномалии развития конечности. Висцеральная патология не выражена, преобладают функциональные нарушения. Течение заболевания хроническое, у 2/3 больных благоприятная его эволюция.

Варианты течения ССД:

- ❖ *острое* – стремительный фиброз кожи, подлежащих тканей и внутренних органов наряду с сосудистой патологией, в т.ч. по типу острой нефропатии;
- ❖ *подострое* – проявляется плотным отеком кожи, рецидивирующим полиартритом, полимиозитом, полисерозитом, висцеральной патологией; обнаруживается увеличение СОЭ, содержание С-реактивного белка, фибри-

ногена, α_2 - и γ -глобулинов, положительные антинуклеарный и ревматоидный факторы;

- ❖ *хроническое* – прогрессирует на протяжении ряда лет, проявляется синдромом Рейно, постепенно развивающимися уплотнениями кожи и перипартикулярных тканей, образованием контрактур, остеолитом, склеротическими изменениями внутренних органов; лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Выделяют 3 стадии ССД: I – начальная (выявляются 1–3 локализации болезни); II – генерализации (полисиндромная); III – поздняя (терминальная, при формировании недостаточности органов и систем).

Степени активности заболевания: I – минимальная (преимущественно хроническое течение заболевания), II – умеренная (подострое течение и обострение хронического течения), III – максимальная (острое и подострое течение).

Таблица. Классификационные критерии ювенильной ССД (Zulian F. соавт., 2007)

Большой критерий – обязательный	Проксимальный склероз/индурация кожи
Малые критерии	
Кожные проявления	Склеродактилия
Периферические сосуды	Синдром Рейно, дигитальные язвы кончиков пальцев, типичные изменения при капилляроскопии
Поражение ЖКТ	Дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс
Вовлечение сердца	Аритмия, сердечная недостаточность
Почечные проявления	Острый склеродермический криз, вновь начавшаяся артериальная гипертензия
Респираторный тракт	Легочной фиброз (КТВР/рентгенография), легочная гипертензия, снижение диффузионной функции легких
Скелетно-мышечная система	Крепитация сухожилий, артрит, миозит
Неврологические проявления	Синдром карпального канала, невропатии
Серологические маркеры	АНФ, специфичные для ССД аутоантитела, АЦА, антифибриллиновые, анти-РНК-полимераза I и III

Клиническая картина ССД полиморфна и полисиндромна, развивается чаще исподволь в виде синдрома Рейно, артралгий, уплотнения кожи и подлежащих тканей.

Клинические проявления ССД:

1. Поражение кожи – очаговые или тотальные отек, индурация, атрофия дистальных отделов конечностей, лица; сосудистые и трофические нарушения, телеангиэктазии, склеродактилия; гиперпигментация и сухость кожи, гиперкератоз, поражение слизистых оболочек (конъюнктивит, атрофический ринит, стоматит, фарингит) и желез. В зависимости от степени индурации выделяют 2 клинические формы ССД: лимитированную (при которой поражаются кисти и лицо) и диффузную (при которой процесс распространяется также и на туловище).

2. Синдром Рейно в 95% первоначальный симптом ССД.

3. Поражение опорно-двигательного аппарата – полиартралгии, полиартриты с преобладанием фиброзных изменений и отсутствием выраженной деструкции суставов; фиброзный интерстициальный миозит или миопатии; остеолит чаще ногтевых фаланг и кальциноз мягких тканей преимущественно в области пальцев рук и периартикулярно (синдром Тибержа-Вейсенбаха). Кальциноз мягких тканей является частью CREST-синдрома, обозначающего сочетание кальциноза, синдрома Рейно, поражения пищевода, склеродактилии, и телеангиэктазии как вариант ССД с хроническим течением и лимитированным поражением кожи.

Висцеральная патология:

- ❖ поражение ЖКТ в виде эзофагита (с дисфагией, диффузным расширением пищевода, сужением в нижней трети, ослаблением перистальтики и ригидностью стенок), стриктур, грыж пищеводного отверстия, дуоденита, синдрома нарушения всасывания;
- ❖ поражение органов дыхания в виде фиброзирующего альвеолита и диффузного пневмофиброза с преимущественной локализацией в базальных от-

делах легких, а также наличием спаечного процесса и утолщением плевры;

- ❖ поражение сердца в виде кардиомегалии, нарушения ритма и проводимости, снижение сократительной функции миокарда, инфарктоподобные изменения на ЭКГ, поражения эндокарда клапанов, перикардита;
- ❖ поражение почек в виде острой или хронической нефропатии;
- ❖ поражение нервной системы в виде полинейропатии.

Лабораторные исследования имеют относительную диагностическую ценность, кроме специфических для ССД aHTH-Scl-70-антител (острое течение заболевания), ALIA (лимитированная форма и хроническое течение ССД) и анти-РNP-антител (подострое течение и перекрестные формы ССД).

Для диагностики ювенильной ССД существуют отдельные критерии [5, 7] (табл.). У больного в возрасте до 16 лет ювенильная ССД может быть диагностирована, если в клинике присутствуют большой критерий и как минимум два малых. Специфичность критериев – 96%, чувствительность – 90%. Критерии диагноза ювенильной ССД – более «жесткие», чем диагностические критерии у взрослых. Для установления диагноза ювенильной ССД обязательным является не только наличие проксимальной склеродермы, но и двух малых признаков. Это связано с необходимостью исключать со-

стояния, при которых у детей может встречаться диффузное уплотнение кожи, – эозинофильный фасцит, прогерия, фенилкетонурию или пансклеротическую морфею. В этом плане важную роль играют серологические аутоиммунные маркеры.

Прогноз ССД зависит от формы и течения заболевания, возраста начала болезни.

Лечение больных ССД [5, 6] должно быть ранним, патогенетическим, комплексным, длительным. В терапии используют антифибротические (D-пеницилламин, унитиол, лидаза, глюкокортикоиды), сосудистые (нифедипин, каптоприл, вазпростан), противовоспалительные, иммуносупрессивные препараты (циклофосфан, метотрексат), дезагреганты (трентал, курантил), локальное, реабилитационное и симптоматическое лечение.

У детей истинная частота ССД неизвестна. Несмотря на отсутствие официальных статистических данных, можно утверждать, что больных с таким аутоиммунным заболеванием, как очаговая склеродермия, становится все больше и протекает это заболевание агрессивнее [2]. В г. Запорожье в настоящее время на учете состоит 4 ребенка с диагнозом ССД. Несмотря на то что в медицинской литературе опубликовано много работ, посвященных ССД, диагностика заболевания в детском возрасте продолжает вызывать трудности у практических врачей. В связи с чем мы представляем вниманию читателей два клинических случая ССД у детей.



Рисунок 1.



Рисунок 2.

Клинический пример 1

Мальчик М., 8 лет поступил в ревмокардиологическое отделение с жалобами на боль в правой пятке при ходьбе, уменьшение размеров и деформацию 3 пальца правой стопы, пятна гиперемии на стопе.

Из анамнеза: родители обратили внимание, что с 3-хлетнего возраста у ребенка 3 палец правой стопы отстает в развитии, кожа над этим пальцем сухая. Мальчик осмотрен педиатром, хирургом, дерматологом, генетиком в поликлинике. Выставлен диагноз: Атопический дерматит. Получал местное лечение. Позже на тыле стопы появилось пятно гиперпигментации и уплотнения кожи линейной формы, затем – такие же пятна, но округлой формы на пятке и в области «подушечки» стопы. За 2 мес. до госпитализации ребенок стал прихрамывать на правую ногу из-за возникшей болезненности в области пятки. Осмотрен ортопедом, заподозрена склеродермия, направлен в стационар.

При объективном осмотре: Температура 36,6°C. Психомоторное и физическое развитие соответствует возрасту, кожные покровы розовые, на правой стопе обнаруживаются участки гиперпигментации и уплотнения кожи округлой формы до 4 см в диаметре в области плюсны и на пятке (рис. 1), на тыле – участок линейной формы длиной до 10 см (рис. 2). 3 палец правой стопы розовый, уменьшен в размере, деформирован (рис. 2), положительный симптом трения сухожилий этого пальца – крепитация при активных сгибательно-разгибательных движениях. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичны, четкие, ЧСС 84 уд./мин. Живот мягкий, безболез-

ненный. Рентгенологически: акроостеолиз фаланг 3 пальца.

Результаты лабораторных исследований (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, острофазовые показатели) в пределах нормы. Креатинкиназа общая – 169,66 ЕД/л (норма <247). Антитела к центромере В – 1,65 ЕД/мл (норма <10). На ЭКГ – вольтаж достаточный, ритм синусовый, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков. УЗИ сердца, органов гепатобилиарной системы (ГБС) – без патологии. Рентгенография стоп в прямой проекции: остеопороз и атрофия средней фаланги 3 пальца правой стопы на фоне склеродермии. Рентгенография органов грудной клетки: признаки склеротических изменений в легких (рис. 3). Согласно рабочей классификации (Zulian F. и соавт., 2007), больному выставлен диагноз: Системная склеродермия, ювенильная форма, хроническое течение, начальная стадия, 1 ст. активности. Назначено лечение – нифедипин, трентал, унитиол, купренил, мазь «Контрактубекс», электрофорез с лидазой на тыл стопы, массаж. При амбулаторном обследовании через 2 месяца – динамика слабopоложительная, новых кожных изменений нет, кожа в области гиперпигментации и фиброза на тыле стопы эластичнее, движения в 3 пальце правой стопы в полном объеме.

Клинический пример 2

Девочка О., впервые поступила в стационар в 5 лет с жалобами на очаговые изменения на коже в виде уплотнений, атрофии, гиперпигментации, боли в суставах с нарушением их функции. Болеет в течение года, за помощью не обращалась. *Результаты лабораторных исследований* выявили отклонение от нормы: СОЭ 30 мм/ч, тимоловая проба –

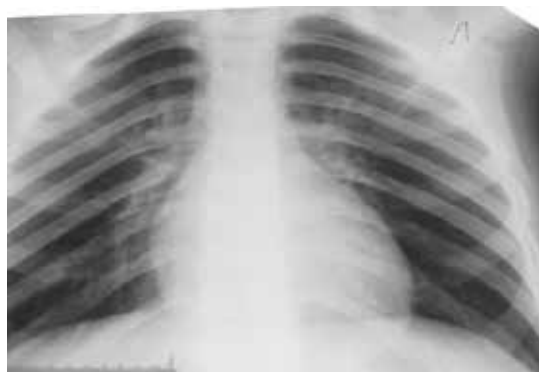


Рисунок 3.



Рисунок 4.



Рисунок 5.



Рисунок 6.

17,9 ед., С-реактивный белок +++ ,КФК 991,0 нМ/ (с. л) (норма до 100), ревмофактор ++, антитела к ДНК суммарные – 91,3 МЕ/мл (норма до 25), антинуклеарные антитела суммарные 3,52 ЕД

(норма до 0,9). На ЭКГ вольтаж достаточный, ритм синусовый, метаболические изменения в миокарде. УЗИ органов ГБС – гепатомегалия. На рентгенограмме органов грудной клетки – легочной рисунок усилен, корни тяжисты, справа (S10) участок пневмофиброза.

Выставлен диагноз: Системная склеродермия, ювенильная форма, диффузное поражение кожи, суставной синдром, стертый синдром Рейно, очаговый пневмофиброз справа (S10), реактивный гепатит, подострое течение. Назначено лечение: преднизолон, диклофенак, нифедипин, дипиридамо, лидаза, унитиол, массаж, лечебная физкультура.

Повторные плановые госпитализации в возрасте 6 и 7 лет. Сохранялись прежние жалобы, появилось ограничение движений в межфаланговых суставах кистей. В результатах лабораторных исследований продолжали выявлять умеренное повышение тимоловой пробы до 4,3 ед., ревмофактора ++, суммарных антител к ДНК – 82,6 МЕ/мл (норма до 25) и суммарных антинуклеарных антител 1,82 ЕД (норма до 0,9). На ЭКГ регистрировались умеренные метаболические изменения в миокарде, на УЗИ органов ГБС – умеренная гепатомегалия, на рентгенограмме

органов грудной клетки – признаки пневмофиброза. Продолжала получать метипред, купренил, унитиол, нифедипин, нейровитан, мазь «Контрактубекс». В терапию добавлен метотрексат.

Последняя госпитализация в возрасте 8 лет с прежними жалобами. Динамика заболевания слабоотрицательная. Объективно: очаговые множественные изменения кожи (рис. 4–7) в виде уплотнений, участков гипо- и гиперпигментации, кератоза, плотных отеков, нарушение эластичности кожи, рубцовые изменения, умеренные мышечно-сухожильные контрактуры в межфаланговых суставах кистей, стоп, лучезапястных суставах. В легких дыхание везикулярное, деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, живот мягкий, безболезнен, печень не увеличена. Лабораторные исследования: сохраняется повышение тимоловой пробы до 5,4 ед., суммарных антител к ДНК – 109,7 МЕ/мл (норма до 25) и суммарных антинуклеарных антител 5,93 ЕД (норма до 0,9). ЭКГ: вольтаж достаточный, ритм синусовый, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков. УЗИ органов ГБС – патологии не выявлено. На рентгенограмме органов грудной клетки – локаль-



Рисунок 7.



Рисунок 8.

ный пневмофиброз S10 с двух сторон (рис. 8). Продолжает получать комплексную терапию.

Вывод

Представленные случаи ювенильной формы ССД показательны, представляют два варианта течения и активности патологического процесса. Учитывая редкую встречаемость ССД у детей, сложность диагностики, описанные примеры будут полезны врачам различных специальностей, расширят их представление о патологии, насторожит в отношении ее своевременной диагностики. ■

Список литературы

1. Ананьева Л.П. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики / Л.П. Ананьева // Русский мед. журнал. – 2013. – №6. – С. 320–321.
2. Галямова Ю.А. Очаговая склеродермия / Ю.А. Галямова // Леч. врач. – 2008. – №05/08.
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия. В кн.: Ревматология. Национальное руководство / Н.Г. Гусева. – М. : 2008. – С. 447–466.
4. Panda S. Scleroderma in children: emerging management issues / S. Panda // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2010. – Vol. 76 (4). – P. 348–356.
5. Rosenkranz M.E. Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options / M.E. Rosenkranz, L.M. Agle, P. Efthimiou, T.J. Lehman // Paediatr. Drugs. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 85–97.
6. Zandman-Goddard G. New therapeutic strategies for systemic sclerosis-a critical analysis of the literature / G. Zandman-Goddard, N. Tweezer-Zaks, Y. Shoenfeld // Clin. Dev. Immunol. – 2005. – Vol. 12 (3). – P. 165–173.
7. Zulian F. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis / F. Zulian, P. Woo, B.H. Athreya [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57 (2). – P. 203–212.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник проблем биологической медицины», Том 3 (120), Выпуск 2, 2015 г., стр. 216–221.

Бронхиальная астма у детей (лечение, профилактика). Часть II, клиническая лекция



Г.В. Бекетова, И.П. Горячева
Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены современные подходы к лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей. Освещены особенности терапевтических алгоритмов для детей разных возрастных групп, подходы к назначению медикаментозной терапии бронхиальной астмы на основании анализа последних международных рекомендаций и отечественных протоколов. Дан анализ целесообразности использования высокоселективных β_2 -агонистов, в том числе комбинированных (ипратропия бромид + фенотерол), антагонистов лейкотриеновых рецепторов, ингаляционных и системных глюкокортикостероидов в зависимости от возраста и степени тяжести течения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лечение, комбинированный бронхолитик Беродуал®, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, профилактика.

G. Beketova, I. Horiacheva

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

Bronchial asthma in children (treatment, prevention). Part II, clinical lecture

Abstract. The article presents modern approaches to treatment and prevention of asthma in children. It highlights peculiarities of therapeutic algorithms for children of different age groups as well as approaches to the medical treatment of asthma based on the analysis of the latest international recommendations and national protocols. Feasibility of using highly selective β_2 -agonists, including combined ones (Berodual®), leukotriene receptor antagonists, inhaled and systemic corticosteroids, is analyzed depending on age and severity of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, children, treatment, combined bronchodilator Berodual®, inhaled and systemic glucocorticoids, leukotriene receptor antagonists, prevention.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП), сопровождающееся гиперчувствительностью бронхов и приводящее к повторным эпизодам свистящих хрипов (wheezing), одышке, чувству сдавления в груди и кашлю. Симптомы бронхиальной обструкции, обусловленные при БА бронхоспазмом, утолщением стенки дыхательных путей и увеличением количества слизи в их просвете могут появляться или усиливаться в ответ на вирусные инфекции, аллергии, курение, физическую нагрузку и стресс [1]. Ключевым в патогенезе БА является развитие воспаления слизистой оболочки (СО) бронхиального дерева, которое в конечном счете приводит к ремоделированию бронхов [2].

Несвоевременная диагностика и отсутствие патогенетически обоснованного лечения БА ведет к прогрессированию заболевания, что в значительной мере ухудшает его исход.

На протяжении последних десятилетий представления о БА радикально изменились, появились новые возможности для ее эффективной терапии [1].

Основной целью лечения БА является улучшение качества жизни пациента за счет достижения и поддержания постоянного контроля над симптомами заболевания, а также минимизация риска его обострений, ухудшения легочной функции, побочных эффектов фармакотерапии [3, 4]. Для этого необходимо лечение хронического воспалительного процесса в бронхиальном дереве, и эту задачу решает базисная терапия, под которой понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих воспаление в СО дыхательных путей. Базисная терапия назначается индивидуально, с учетом тяжести заболевания на момент осмотра пациента и корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом ребенка, характером сопутствующей патологии [5, 6, 7].

Основу базисной терапии составляют противовоспалительные препараты, пролонгированные бронхолитики и антилейкотриеновые средства [8]. Кромоны в качестве средства базисной терапии группой экспертов GINA в по-

следние годы не рекомендуются в связи с их недостаточной эффективностью [7].

Препараты, обеспечивающие контроль за течением БА у детей [9]:

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) признаны препаратами выбора в терапии детей всех возрастных групп с персистирующей БА любой степени тяжести. Они подавляют как острое, так и хроническое воспаление, создавая высокую концентрацию в СО бронхов и практически не оказывают системной активности. Дозы ИГКС подбираются с учетом возраста пациента, назначаются 2 раза в сут. в период обострения БА, а при полном контроле заболевания (ремиссия БА) рекомендуется длительное применение 1 раз в день для профилактики обострений.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (сальметерол, формотерол) назначаются дополнительно в терапии частично контролируемой и неконтролируемой БА (вместо удвоения дозы ИГКС. Поскольку риск при монотерапии β_2 -агонистами длительного действия превышает пользу, их назначают детям в возрасте 5 лет и старше только в комбинации с ИГКС). Предпочтение отдается фиксированным комбинациям (флутиказон с сальметеролом или будесонид с формотеролом), что является наиболее эффективным в достижении полного контроля над клиническими проявлениями БА независимо от тяжести ее течения.

Высокоселективные β_2 -агонисты короткого действия относятся к эффективным ситуационным препаратам для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости, однако их длительное применение без назначения базисной терапии приводит к ухудшению течения БА [10].

В случае, когда действия одного бронхорасширяющего препарата оказывается недостаточно для достижения эффекта, возникает потребность в одновременном назначении бронхолитиков с разными механизмами действия. Выбор комбинации препаратов всегда должен учитывать не только синергизм их действия, но и возможность уменьшения нежелательных эффектов. Важен также выбор оптимального способа введения бронхолитика, и в этом плане преимуществен ингаляционный путь, приемлемый для β_2 -агонистов и антихолинергических средств [11].

К таким комбинированным средствам с выраженным бронхолитическим эффектом относится препарат ипратропия бромид + фенотерол, который содержит высокоселективный β_2 -агонист короткого действия (фенотерола гидробромид) и холинолитик (ипратропия бромид) с разными точками приложения, а, следовательно, и механизмом действия [10]. Ипратропия бромид + фенотерол раствор для ингаляций на данный момент является единственной фиксированной комбинацией бронхолитиков короткого действия для использования через небулайзер и разрешен к применению у детей с периода новорожденности [12, 13].

Антагонисты рецепторов лейкотриенов (АРЛ) (монтелукаст) имеют выраженный противовоспалительный эффект и высокий профиль безопасности, обеспечивают бронхопротективное действие при БА у детей с 2 лет. Используются в качестве монотерапии как альтернатива низким дозам ИГКС в лечении легкой персистирующей БА и вирус-индуцированной бронхиальной обструкции у детей с интермиттирующим течением заболевания. АРЛ могут назначаться в качестве добавочной терапии к ИГКС у тех детей, которые

не полностью ответили на лечение ИГКС [14].

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) – (преднизолон, метилпреднизолон) назначаются для устранения среднетяжелых и тяжелых приступов БА в минимальных дозах в течение 3–5 дней, а также для контроля наиболее тяжелой астмы (V шаг) удлинённым курсом (1 раз в сут. ежедневно или через день). В последнем случае как можно раньше проводится отмена СГКС и переход на высокие дозы ИГКС, комбинацию последних с бронхолитиками пролонгированного действия.

Для контроля за БА у детей старше 5 лет (особенно при преобладании ночных симптомов, БА физической нагрузки) применяют внутрь ксантины (теофиллин) замедленного высвобождения (длительного действия) в низких дозах в качестве дополнительной терапии к ИГКС при их недостаточной эффективности. Применение теофиллина менее эффективно, чем низких доз ИГКС, а побочные реакции часты. При применении теофиллина обязательным является проведение мониторинга его уровня в плазме крови.

Моноклональные антитела (омализумаб) – используют у детей с 6 лет как дополнительное средство для контроля терапии при тяжелом течении атопической БА, которая недостаточно контролируется, несмотря на лечение в соответствии с V шагом лечения.

При фармакотерапии БА рекомендуется ступенчатый подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания. Принципы «ступенчатой» терапии у детей до 5 и старше 5 лет, представленные в международных рекомендациях GINA (2015), приведены на рис. 1, 2. При выборе препаратов для длительного контроля БА у детей следует учитывать эффективность терапии, ее профиль безопасности, удобство применения и приверженность пациентов лечению [8].

Целью пошагового подхода к лечению БА является достижение полного контроля от применения минимального количества лекарственных средств.

Детям с впервые установленной БА или если ребенок ранее не получал лечения базовая фармакотерапия назначается начиная со II или III ее шага в течение не менее 6 нед. для оценки ответа на лечение. При адекватном ответе на стартовое лечение продолжают терапию в том же объеме в течение 3 мес. для достижения контроля над симптомами заболевания.

Дети, которые получают базовое лечение, требуют его контроля, согласно определенным критериям, представленным ниже (табл. 1). При отсутствии полного контроля нужно пересмотреть объем медикаментозной терапии. С этой целью необходимо определить «шаг» (step) лечения (объем терапии, которую получает пациент) и назначить следующий – «ступенька вверх» (step-up). При отсутствии контроля на низких дозах ИГКС рекомендовано комбинированное применение ИГКС с β_2 -агонистом пролонгированного действия.

При достижении полного контроля БА на протяжении не менее 3 мес. лечения объем терапии рекомендуется уменьшить («ступенька вниз», или step-down). При назначении средних и высоких доз ИГКС рекомендуется уменьшить их на 50%, а при лечении низкими дозами ИГКС – перейти на однократный режим дозирования. Если удалось достичь полного контроля БА в результате применения комбинации

Выбор препарата для контроля	Ступень 1	Ступень 2 Ежедневно ИГКС в низкой дозе	Ступень 3 Удвоить низкую дозу ИГКС	Ступень 4 Продолжить терапию препаратом контроля, обратиться за помощью к специалисту
Другие препараты для контроля		АЛР, ИГКС периодически	ИГКС в низкой дозе + АЛР	Добавить АЛР Повысить частоту применения ИГКС
Препараты неотложной помощи	Короткодействующий β_2 -агонист по потребности (для всех детей)			
Рассмотреть эту ступень для детей, у которых:	Нечастый вирус-индуцированный визинг	≥ 3 обострений в год	Нет контроля на низких дозах ИГКС	Нет контроля на удвоенных дозах ИГКС
	Нет симптомов в промежутках	Частые эпизоды визинга: каждые 6–8 нед. Пробное лечение на 3 мес.	Проверить диагноз, приверженность	Проверить технику ингаляции

Рисунок 1. Ступенчатый подход к долгосрочному лечению БА у детей в возрасте 5 лет и младше (адаптировано из GINA, 2015)

Выбор препарата для контроля	Ступень 1	Ступень 2 Низкие дозы ИГКС	Ступень 3 ИГКС/ β_2 -агонист ДД в низкой дозе	Ступень 4 ИГКС/ β_2 -агонист ДД в средней/высокой дозе	Ступень 5 Консультация по дополнительной терапии
Другие препараты для контроля	Рассмотреть ИГКС в низкой дозе	АЛР, теофиллин в низкой дозе*	ИГКС средняя/высокая доза ИГКС в низкой дозе + АЛР	Высокая доза ИГКС + АЛР (или теофиллин*)	Добавить ПГКС в низкой дозе
Неотложная помощь	β_2 -агонист короткого действия по потребности		β_2 -агонист короткого действия по потребности или ИГКС/формотерол в низкой дозе		

Обозначения: ПГКС – пероральные ГКС, ДД – длительного действия.

Рисунок 2. Ступенчатый подход при назначении терапии БА у детей старше 5 лет (адаптировано из GINA, 2015)

Примечания: * – для детей в возрасте 6–11 лет применение теофиллина не рекомендуется, а предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе;

** – ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах.

ИГКС и пролонгированных β_2 -агонистов, целесообразно уменьшить дозу ИГКС на 50% при сохранении начальной дозы пролонгированных β_2 -агонистов. Со временем, когда доза ИГКС при комбинированной терапии станет низкой на фоне сохранения полного контроля течения БА, рекомендуется отменить пролонгированные β_2 -агонисты. Альтернативой отмены пролонгированных β_2 -агонистов может быть однократное дозирование фиксированных комбинаций ИГКС и пролонгированных β_2 -агонистов или монотерапия ИГКС в дозе, которая была использована при комбинированном применении.

Лечение заболевания с использованием препаратов для его контроля может быть прекращено в том случае, если пациент применяет низкие дозы ИГКС и при этом в течение года отсутствуют симптомы БА.

Дети с БА, у которых не удается достичь надлежащего контроля, несмотря на адекватное лечение, в соответствии с IV шагом терапии («тяжелая» БА) требуют проведения

дифференциальной диагностики, оценки комплаенса, поиска дополнительных провокационных факторов (психосоциальные факторы, грибковая аллергия) и сопутствующей патологии.

Частота оценки контроля БА и коррекции терапии. Для большинства препаратов, контролирующих течение БА, улучшение начинается в течение нескольких дней после начала лечения, но полный эффект наступает через 3–4 мес. Для тяжелой и нелеченой БА может потребоваться больше времени.

Врач должен оценивать наличие контроля БА, приверженность пациентов терапии, технику ингаляций во время каждого визита пациента. Частота визитов зависит от начального контроля БА у ребенка, его ответа на лечение и вовлеченности. Желательно проводить визиты 1 раз в 1–3 мес. после начала терапии, а впоследствии – 1 раз в 3–12 мес. После обострения БА необходимо осуществить визит через 1 нед. [15].

Таблица 1. Критерии тяжести обострений БА

Показатель	Легкое обострение	Обострение средней тяжести	Тяжелое обострение	Угроза асфиксии (астматический статус)
Одышка	При ходьбе	При разговоре, трудности при кормлении, сидит	В покое, отказ от еды, сидит, наклонившись вперед	Риск остановки дыхания
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Не разговаривает
Поведение ребенка	Может быть возбужденным	Чаще возбужден	Возбужден	Заторможен или спутанное сознание
Частота дыхания*	Увеличена до 30% от возрастных норм	Увеличена до 30% от возрастных норм	Увеличена более чем на 30% от возрастных норм	Парадоксальное дыхание
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Нет	Есть	Значительно выражено	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки
Свистящие дистанционные хрипы	Нет	Умеренные	Громкие	Отсутствуют («немые легкие»)
Частота сердечных сокращений	Нормальная	Увеличена на 20–30% от должных величин	Увеличена более чем на 30% от должных величин	Брадикардия
ПСВ после β_2 -агониста	>80%	60–80%	<60%	Трудности при измерении
PaO_2 (при дыхании воздухом)	Норма, нет необходимости в измерении	>60 мм рт.ст.	<60 мм рт.ст., возможен цианоз	<60 мм рт.ст.
$PaCO_2$ (дыхание воздухом)	<45 мм рт.ст.	<45 мм рт.ст.	>45 мм рт.ст.	>45 мм рт.ст.
SaO_2 (дыхание воздухом)	>95%	91–95%	<90%	<90%
Парадоксальный пульс	Нет <10 мм рт.ст.	Может быть 10–25 мм рт.ст.	Часто 25 мм рт.ст. – дети старшего возраста; 20–40 мм рт.ст. – дети раннего возраста	Отсутствие свидетельств об усталости дыхательных мышц

Примечание: тяжесть обострений характеризуется наличием нескольких признаков, но не обязательно всех.

Step-up-терапия:

- ❖ обеспечить step-up-терапию, если в течение 2–3 мес. терапии симптомы БА плохо контролировались. При этом вначале необходимо проверить самые частые причины отсутствия контроля (не связанные с БА, неправильное использование ингалятора, плохая приверженность пациента лечению);
- ❖ краткосрочно step-up, на 1–2 нед., например при ОРВИ;
- ❖ может быть инициирована пациентом (с прописанным планом действий по БА).

Step-down терапия:

- ❖ рассмотреть step-down после достижения контроля БА в течение 3 мес.;
- ❖ подобрать пациенту минимальную эффективную дозу ИГКС (помогает контролировать симптомы и справляться с обострениями). Контроль над БА может эффективно достигаться благодаря сотрудничеству (комплаенсу) пациента и врача.

Обострения БА – эпизоды прогрессирующего, затрудненного свистящего дыхания, кашля, скованности грудной клетки или комбинация этих симптомов, характеризуется уменьшением потока воздуха на выдохе (количественно определяется при измерении ОФВ₁ и ПСВ) [9]. Выделяют 4 степени тяжести обострения: легкое, средней тяжести, тяжелое и угроза остановки дыхания (табл. 1).

Лечение обострения БА проводится под контролем показателей тяжести состояния, мониторинга ПСВ (у детей

старше 5 лет), частоты дыхания и сердечных сокращений. Дети с легкой и средней степенью тяжести обострения могут лечиться амбулаторно под наблюдением участкового врача и детского аллерголога. Тяжелое обострение БА потенциально угрожает жизни пациента и требует его госпитализации.

Лечение обострений БА на амбулаторном этапе. Неотложная помощь детям в остром периоде заболевания независимо от степени его тяжести начинается с повторных ингаляций высокоселективных β_2 -агонистов быстрого действия (с учетом возраста пациента) с помощью небулайзера или дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером (табл. 2).

Предпочтение отдают применению ингаляционных средств, так как доказано, что для достижения аналогичного эффекта в ингаляции надо ввести значительно меньшую дозу препарата, чем парентеральным или пероральным путем [16]. Это значительно снижает риск развития побочных эффектов. Ингаляционный способ введения лекарств применяют с периода новорожденности, он позволяет быстрее достичь желаемого эффекта и имеет существенное преимущество при применении бронходилататоров. Следует помнить, что в случае применения ингаляционного способа введения лекарства врач должен не просто назначить препарат, но и научить пациента и его родителей правильно проводить ингаляции [17].

Препараты короткого действия используются эпизодически, в случае необходимости для ликвидации обостре-

Таблица 2. Алгоритм лечения обострений БА в зависимости от тяжести

Начальная терапия обострения: ингаляционный β_2 -агонист быстрого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) каждые 20 мин. в течение 1 часа с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером или небулайзера		
<p>Полный ответ Легкое обострение Если ПСВ > 80% от должного или лучшего индивидуального значения. Ответ на β_2-агонист сохраняется в течение 3–4 часов: можно продолжать использование β_2-агониста каждые 3–4 ч. в течение 24 часов</p>	<p>Неполный ответ Обострение средней тяжести Если ПСВ составляет 60–80% от должного или лучшего индивидуального значения: <ul style="list-style-type: none"> • продолжать использование β_2-агониста каждые 1–2 часа; • добавить СГКС преднизолон или эквивалентные дозы других ГКС в течение 24 часов; применять ИГКС в высоких дозах; • добавить ингаляционный холинолитик; • проконсультироваться с врачом </p>	<p>Неудовлетворительный ответ Тяжелое обострение Если ПСВ составляет < 60% от должного или лучшего значения: <ul style="list-style-type: none"> • продолжить прием β_2-агониста с интервалом меньше 1 часа; • добавить ингаляционный холинолитик; • добавить СГКС; • немедленно обратиться за неотложной помощью с последующей госпитализацией </p>
Обратиться к врачу за дальнейшими рекомендациями	Срочно (в тот же день) обратиться к врачу за рекомендациями	Обратиться в отделение неотложной помощи в стационаре

Таблица 3. Режим дозирования препарата Беродуал® (раствор для ингаляций) при неотложной терапии острых приступов

Возраст	Дозирование
Дети в возрасте до 6 лет, только под наблюдением врача!	1 ингаляция (0,1 мл) на кг массы тела, максимально до 5 ингаляций (0,5 мл), после разведения физиологическим раствором до объема 3–4 мл.
Дети 6–12 лет для экстренного лечения приступов бронхиальной астмы в зависимости от тяжести приступов и возраста	5–20 ингаляций (0,5–2,0 мл) препарата Беродуал®, разведя его физиологическим раствором до объема 3–4 мл.
Дети 6–12 лет для целевой профилактики бронхиальной астмы или предполагаемого контакта с аллергеном	1–2 ингаляции (0,1–0,2 мл) препарата, разведенного 2–3 мл физиологического раствора. По возможности это необходимо сделать за 10–15 минут до указанных событий.
Дети старше 12 лет в зависимости от тяжести приступов	10–25 ингаляций (1,0–2,5 мл) препарата, разведя его физиологическим раствором до объема 3–4 мл. В исключительных, особо тяжелых случаях, можно выполнить до 40 ингаляций (4 мл) препарата, разведя его физиологическим раствором до объема 3–4 мл.
Дети старше 12 лет для целевой профилактики бронхиальной астмы	1–2 ингаляций (0,1–0,2 мл) препарата Беродуал®, разведенного 2–3 мл физиологического раствора. По возможности это необходимо сделать за 10–15 минут до указанных событий.

ния. Если у ребенка потребность в введении этих препаратов возникает чаще 3–4 раз в неделю, лечение считается недостаточным. В таком случае нельзя увеличивать частоту ингаляций бронхолитиками короткого действия, а необходимо решить вопрос об усилении или пересмотре базисного лечения БА.

Для снятия приступов БА у детей широко используются ингаляционные холинолитики (ипратропия бромид), комбинированные аэрозольные препараты короткого действия (сальбутамол с ипратропия бромидом, фенотерол с ипратропия бромидом). Доказано, что такая комбинация обеспечивает более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем каждый из них, примененный отдельно [16].

Беродуал® – комбинированный препарат с выраженным бронхолитическим эффектом, обусловленным действием селективного β_2 -адреномиметика (фенотерол) и блокатора М-холинорецепторов (ипратропия бромид). Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов, ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный транспорт. Ипратропия бромид устраняет

бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию бронхиальных желез [11]. При ингаляционном введении вызывает бронходилатацию, обусловленную преимущественно локальным, а не системным антихолинергическим действием [18]. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, не нарушает мукоцилиарный транспорт и газообмен [19].

Таким образом, оба активных компонента ипратропия бромид + фенотерол (за счет комплексного и целенаправленного влияния на симпатическое и парасимпатическое звено вегетативной нервной системы) расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, воздействуя на разные патогенетические звенья обструкции бронхов, в результате чего бронхолитический эффект усиливается и увеличивается его продолжительность, что делает ипратропия бромид + фенотерол препаратом выбора в качестве средства неотложной помощи для купирования бронхообструкции [20]. Различные формы доставки препарата в виде дозированного аэрозольного ингалятора или ингаляционного раствора для небулайзера позволяют использовать ипратропия бромид + фенотерол у детей различных возрастных групп начиная с периода новорожденности [12] (табл. 3).

Рекомендации по применению препарата ипратропия бромид + фенотерол (раствор для ингаляций)

- ❖ Рекомендуемая доза раствора должна разводиться 0,9%-м раствором натрия хлорида до конечного объема, составляющего 3–4 мл, и применяться с помощью небулайзера.
- ❖ Раствор для ингаляций ипратропия бромид + фенотерол не должен разводиться дистиллированной водой.
- ❖ Разведение раствора должно осуществляться каждый раз перед применением; остатки разведенного раствора следует утилизировать. Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления.
- ❖ Длительность ингаляции контролируется по расходуванью разведенного объема препарата.

Таким образом, ингаляции высокоселективных быстродействующих бронхолитиков (β_2 -агонистов) являются важнейшим компонентом в терапии обострений БА. К бронхолитикам 1-й линии относят быстродействующие β_2 -агонисты салбутамол и фенотерол. При этом следует помнить о том, что салбутамол используется только с 4-летнего возраста, в то время как фиксированная комбинация фенотерола гидробромид и ипратропия бромид – с периода новорожденности. В случаях резистентности БА к терапии 1-й линии (β_2 -агонистами) добавляются бронхолитик II линии – М-холинолитик ипратропия бромид в комбинации с фенотеролом. Если применение бронхолитиков не позволяет снять приступ БА, препаратами выбора остаются СГКС.

В случае тяжелого обострения БА ребенка необходимо госпитализировать.

Показания для госпитализации детей с БА: тяжелое обострение заболевания; отсутствие улучшения в течение 2–6 ч. после начала лечения; сатурация кислорода <92%.

Высокий риск летальности от БА имеется у детей: 1) с интубацией или искусственной вентиляцией легких в анамнезе; 2) при наличии обострения за последний год, что требовало госпитализации; 3) пациенты, которые получают как контролирующий препарат пероральные ГКС, или пациенты, которые прекратили их применение; 4) пациенты, имеющие зависимость от β_2 -агонистов короткого действия (особенно дети, которые используют более 1 ингалятора в месяц); 5) пациенты, имеющие психосоциальные проблемы и не выполняющие рекомендации по базисному лечению (отсутствие комплаенса).

Диспансерное наблюдение за детьми с БА:

- ❖ осмотр пациента в течение 30 дней после обострения заболевания, которое потребовало стационарного лечения;
- ❖ учет пациентов с БА;
- ❖ оценка соблюдения пациентами плана лечения БА;
- ❖ оценка уровня контроля с проведением астма-контроль-тестов (Asthma Control Test (ACT) – специально разработанные скрининг-опросники («детский» – для детей от 4 до 11 лет и «взрослый» – для пациентов старше 12 лет), в которых суммарное количество набранных баллов позволяет оценить, насколько удается контролировать заболевание [21, 22];
- ❖ обучение пациентов самостоятельному лечению с акцентом на индивидуальных потребностях, под-

крепленное письменным индивидуальным планом действий;

- ❖ определение физической подготовки согласно индивидуальным возможностям пациента с соответствующими предупредительными мерами;
- ❖ ежегодный контроль роста, веса; клинический осмотр пациентов 1 раз в квартал.

Первичная профилактика БА снижает риск развития болезни у детей.

Рекомендуется грудное вскармливание, которое оказывает благоприятный эффект в плане профилактики аллергии и БА.

Дети не должны подвергаться воздействию табачного дыма во время беременности или после родов (усиливается ваготония).

Следует делать выбор в пользу родов через естественные пути, если это возможно.

Избегать применения антибиотиков широкого спектра действия в первый год жизни ребенка.

Все профилактические прививки у детей должны проводиться в соответствии с утвержденным графиком, поскольку нет доказательств их негативного влияния на заболеваемость БА.

Вторичная профилактика БА улучшает течение заболевания.

Для уменьшения экспозиции аллергенов домашней пыли детям с признаками аллергии рекомендовать профилактические меры (программа «Чистый дом»): применение специального покрытия на кровати, изъятие из помещения ковровых покрытий, мягких игрушек, стирку постельного белья при температуре >55°C, применение акарицидов для мягкой мебели, использование механических систем вентиляции.

В домах, где уже нет кошек, но еще определяется кошачий аллерген, использовать воздушные фильтры и высокоэффективные пылесосы с высокой степенью очистки воздуха.

Родителям необходимо предоставить информацию о вреде курения для них и их детей, а также необходимую поддержку при отказе от курения.

Детей с БА, у которых невозможно избежать контакта с клинически значимым аллергеном, направить к врачу-аллергологу для решения вопроса о возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

Детям с БА, имеющим избыточную массу тела, следует рекомендовать уменьшить ее для улучшения контроля над заболеванием.

Таким образом, знание особенностей течения БА и рецидивирующего визинг-синдрома в детском возрасте позволит врачу в ранние сроки верифицировать диагноз и своевременно назначить адекватную терапию.

К сожалению, даже при условии своевременной диагностики БА не всегда врачом применяется правильная терапевтическая тактика. И сегодня значительная часть детей получает исключительно эпизодическое лечение, от приступа к приступу [23]. Решить эту проблему могут образовательные программы, организованные не только для пациентов, но и для врачей первого контакта. Важно понимать, что БА – это хроническое заболевание, а, следовательно, достичь хорошего терапевтического эффекта можно лишь в случае длительной базисной лечебной стратегии. ■

Список литературы

1. Cyplenkova S. (2015) Nove v podhodah k diagnostike i lecheniyu bronhial'noj astmy (po materialam GINA-2014) [New approaches to the diagnosis and treatment of bronchial asthma (based on GINA 2014)]. *Praktika pediatria*, no 3 (mart-aperl'). Pp. 42–49.
2. Nedel'skaya S., Yarceva D. (2013) Diagnostika bronhial'noj astmy u detej rannego vozrasta: vozmozhnosti, problemnye voprosy, differencial'naya diagnostika [Diagnosis of asthma in young children: opportunities, problematic issues, differential diagnosis]. *Zdorov'e rebenka*, no 2 (45) (electronical resurs) <http://www.mif-ua.com/archive/article/35829>.
3. Umanec T. (2015) Bronhial'naya astma i allergicheskij rinit: puti optimizacii komplajensa i effektivnosti lecheniya. *Astma ta alergiya*. Pp. 61–64.
4. Ohotnikova O. (2011) Bronhial'na astma u ditej [Asthma in children], *Mistectvo likuvannya*, no 1 (77). Pp. 41–54.
5. Geppe N., Kolosova N. (2012) Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej», 2012. Strategiya lecheniya i profilaktika [National program «Bronchial asthma in children», 2012. The strategy of treatment and prevention], *Bolezni organov dyhaniya*, no 1. Pp. 39–41.
6. Geppe N., Shatalina S., Kolosova N., Mashukova N., Malyshev V. (2013) Kombinirovannyj preparat budesonid/formoterol v kontrole obostrenij bronhial'noj astmy u detej [Combined budesonide/formoterol medicine in the control of exacerbations of asthma in children]. *Doktor.Ru. Pediatriya. Gastroenterologiya*, no 3 (81). Pp. 16–22.
7. (2011) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), Global Initiative for Asthma. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
8. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo (2015) Global'naya strategiya lecheniya iprofilaktiki bronhial'noj astmy (peresmotr 2014 g.). M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. (in Russian).
9. Unifikovaniy klinichnij protocol pervinoi, vtorinnoi (specializovanoi) medicinnoi dopomogi «Bronhial'na astma u ditej»: nakaz MOZ Ukraini vid 08.10.2013 №868. – Kii, MOZ Ukraini [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) aid «Bronchial asthma in children» order of the Ministry of health of Ukraine of 08.10.2013 №868].
10. Ohotnikova E. (2016) Sindrom obstrukcii dyhatel'nyh putej u detej: trudnye voprosy – vernye resheniya [Syndrome of respiratory tract obstruction in children: the hard questions – the right decisions]. *Zdorov'e rebenka*, no 1 (69). Pp. 88–96.
11. Stepanyan I. (2011) Berodual. Preimushhestva kombinirovannoj ingyacionnoj bronhorasshryayushhej terapii [Advantages of combined inhaled bronchodilator therapy]. *Trudnyj pacient*, vol. 9, no 1. Pp. 38–42.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Беродуал®. Утверждена Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 04 октября 2016 года № N004184.
13. Traverse G., Zyuzina L., Ananevich O., Bilan O., Andrushhenko I. (2013) Opyt primeneniya beroduala u detej grudnogo vozrasta s sindromom bronhial'noj obstrukcii [Experience of usage of beroduala in infants with bronchial obstruction syndrome]. *Zdorov'ya ditini*, (electronical journal) no 1 (44). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35318>.
14. Novik G., Haleva E. (2015) Sovremennye podhody k bazisnoj terapii bronhial'noj astmy u detej rannego vozrasta. Rol' i mesto antilejgotrienovyykh preparatov [Modern approaches to the basic treatment of asthma in young children. The role and place of antileukotriene drugs]. *Lechashhijvrach*, (electronical journal) no 12. Available at: <http://www.lvrach.ru/2015/12/15436360/>.
15. Romanyuk L. (2015) Vnedrenie rekomendacij GINA-2015, 2014 v klinicheskuyu praktiku: interaktivnyj proekt Astma-smart-klub [Implementation of the recommendations of GINA 2015, 2014 into clinical practice: interactive project Astma-smart club]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*, no 5–6 (84–85). Pp. 19–22.
16. Besh L. (2012) Bronhial'na astma u ditej [Asthma in children]. *Zdorov'e rebenka* (electronical journal), no 8 (43). Available at: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/bronhialna-astma-u-ditej>.
17. Rechkina O., Doroshenkova A. (2014) Pomilki vikoristannya dozovanih aerozol'nih ingyatoriv pri bronhial'nij astmi u ditej [Mistakes in usage of the pressurized metered dose inhalers for asthma treatment in children], *Astma ta alergiya*, no 4. Pp. 28–32.
18. Huchon G., Hofbauer P., Cannizzaro G. et al. (2000) Comparison of the safety of drug delivery via HFA and CFC-metered dose inhalers in CAO. *Eur. Respir. J.*, vol. 15. Pp. 663–669.
19. Nizovceva O. (2013) Mesto preparata Berodual v lechenii bronhial'noj astmy [Place of Berodual drug in the treatment of asthma]. *Astma ta alergiya*, no 4. Pp. 98–102.
20. Ohotnikova E., Sharikadze E. (2012) Osobennosti neotlozhnoj terapii sindroma bronhial'noj obstrukcii u detej rannego vozrasta [Features of emergency treatment of bronchial obstruction syndrome in infants]. *Zdorov'ya ditini*, no 4 (39). Pp. 85–92.
21. Ogorodova L., Timoshina E. (2006) Test po kontrolyu nad astmoy u detej (Children Asthma Control Test) – sovremennyy instrument ocenki kontrolya nad bronhial'noj astmoy u detej, sootvetstvuyushhij novoj koncepcii GINA 2006 [Children Asthma Control Test – a modern tool to assess asthma control in children corresponding to the new concept of GINA 2006]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, vol. 3, no 6. Pp. 39–42.
22. GINA (2006) Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): National Institutes of Health (National Heart, Lung and Blood Institute). Available at: <http://www.ginasthma.org> (accessed 1 December 2006).
23. Besh L. Pomilki v likuvanni bronhial'noi astmi u ditej [Mistakes in the treatment of bronchial asthma in children]. *Likarinfo* (electronical journal), <http://www.likar.info/pro/article-45037-pomilki-v-likuvanni-bronhialnoyi-astmi-u-ditej/>.

Впервые опубликовано в журнале «Педиатрия. Восточная Европа», №2, Том 4, 2016 г., стр. 310–322.

Отчет о применении препарата Аква Марис® для профилактики острых респираторных заболеваний и гриппа среди медицинских работников детской городской поликлиники №118 Южного округа г. Москвы



А.В. Мизгайлов – заместитель главного врача
Федеральное государственное учреждение здравоохранения
«Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», г. Москва

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к группе массовых заболеваний и составляют ежегодно около 90% всей инфекционной патологии. Они регистрируются повсеместно и в любое время года, но массовый характер приобретают во время сезонного подъема заболеваемости, который охватывает период с октября по февраль – март сопряженных лет.

Высокая частота тяжелого течения инфекционных заболеваний и значительная опасность их массового распространения среди всего населения делает жизненно необходимым своевременное проведение профилактических мероприятий. В то же время различный уровень распространения отдельных инфекционных заболеваний, масштабность наносимого экономического ущерба и величины суммарных затрат здравоохранения требует проведения определенных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости ОРВИ.

Ежегодно в столице регистрируется от 2,5 до 3 млн. больных гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями. В течение последних лет характер заболеваемости этими инфекциями в столице и в целом по России сходен. Однако уровни заболеваемости ОРВИ в г. Москве в 1,5–1,8 раза превышают российские

показатели, что объясняется особенностями Москвы как мегаполиса (высокая плотность населения, разветвленная транспортная сеть, интенсивные миграционные процессы и т.д.).

В структуре инфекционной патологии в разные годы на долю ОРВИ приходилось от 70% до 90%.

ОРВИ относятся к полиэтиоло-

гичным заболеваниям. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа А и В, парагриппа, РС-вирус, рино-, адено-, пикорно-, коронавирусы.

Для ОРВИ характерны исключительная легкость механизма передачи возбудителей и связанная с этим высокая интенсивность эпидемического процесса. Наи-

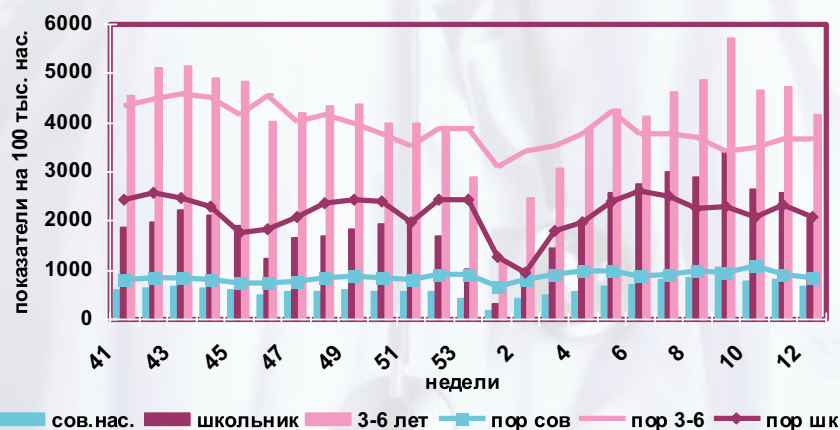


Рисунок 1. Недельная динамика заболеваемости гриппом и ОРВИ в Москве (эпидсезон 2006–2007 гг.)

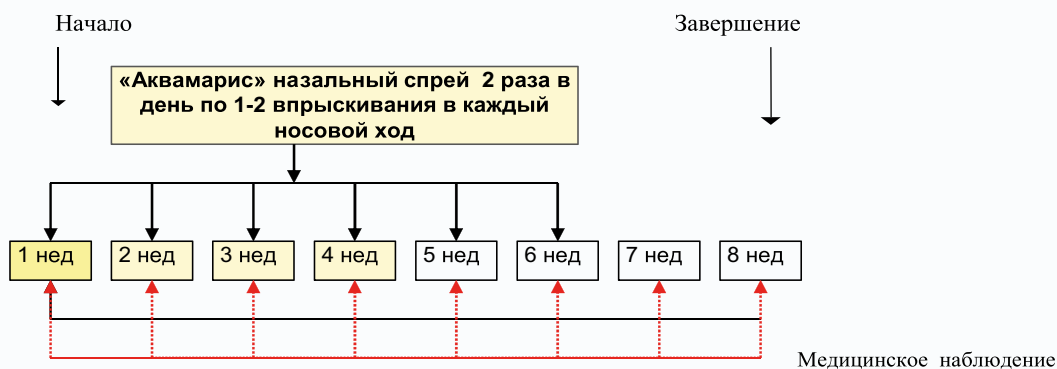


Рисунок 2. Схема эпидемиологического наблюдения

большой вирулентностью и контагиозностью обладают вирусы гриппа А, которым присуща высокая антигенная вариабельность. Они играют основную роль в развитии сезонных эпидемических подъемов или эпидемических вспышек заболеваемости среди населения.

Согласно официальным статистическим данным, в РФ ежегодный экономический ущерб от ОРВИ составляет около 77% общего ущерба от инфекционных болезней. Значительные экономические потери обусловлены как прямыми расходами на лечение заболевших, так и снижением производительности труда, и потерей прибыли предприятиями. Из общего числа случаев временной нетрудоспособности на грипп и ОРВИ приходится 12–14% (В.И. Покровский и соавторы, 2002).

Несмотря на длительные и серьезные исследования по проблеме гриппа и ОРВИ, профилактика и лечение этих инфекций по-прежнему остаются крайне сложными задачами. Успешно применяемая иммунизация населения против гриппа не может полностью решить проблему предупреждения инфекционных болезней, вызываемых респираторными вирусами. В связи с этим в предэпидемический и эпидемический периоды достаточно широко применяют неспецифическую профилактику ОРВИ препаратами различного происхождения, обладающими непосредственным воздействием

на различные стадии жизнедеятельности вирусов (вирус-специфическое действие) и на активизацию собственных защитных факторов организма.

Цели и задачи исследования

Изучение в ходе эпидемиологического наблюдения профилактической эффективности препарата Аква Марис® (АО «Ядран», Хорватия) в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРВИ) у взрослых, относящихся к группе повышенного риска (медицинских работников) по заболеваемости указанными инфекциями, и в период после окончания проведения профилактического приема препарата.

Оценка эпидемиологических показателей эффективности применения препарата Аква Марис® (АО «Ядран», Хорватия) в исследуемой группе.

Изучение безопасности и переносимости препарата при приеме по схеме для профилактики ОРВИ.

Краткая характеристика исследуемого препарата

Аква Марис® – это стерилизованная морская вода, которая способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки носа. Препарат вызывает разжижение слизи и нормализацию ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки носовой

полости. Микроэлементы, входящие в состав препарата, улучшают функцию мерцательного эпителия, что усиливает сопротивляемость слизистой оболочки носа и придаточных пазух к внедрению бактерий и вирусов.

Препарат показан при острых и хронических воспалительных заболеваниях полости носа, придаточных пазух и носоглотки, для профилактики инфекций полости носа в осенне-зимний период.

Настоящее исследование по оценке профилактической эффективности препарата Аква Марис® выполнено на базе детской поликлиники №118 Южного административного округа города Москвы среди медицинского персонала, средний возраст которого статистически не отличался в опытной и контрольной группах. Методом случайной выборки были сформированы две равноценные во всех отношениях группы: опытная группа (О) – 100 человек, контрольная группа (К) – 100 человек.

Медицинские работники опытной группы принимали препарат Аква Марис® спрей назальный дозированный по схеме, разработанной для профилактики заболеваемости гриппом и ОРВИ: 2 раза в день по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход в течение 4-х недель.

Медицинские работники контрольной группы не использовали для профилактики гриппа и ОРВИ указанный препарат.

Основными критериями включения в опытную и кон-

трольную группы являлись:

- ❖ отсутствие признаков явного или скрытого заболевания ОРВИ и гриппа;
- ❖ комплаентность участвующих в наблюдении лиц.

Критерии исключения:

- ❖ Женщины в период беременности и лактации (для первой группы).
- ❖ Использование иммуномодулирующей и иммунокорректирующей терапии во время опыта или в течение 4 недель до начала приема препарата Аква Марис®.
- ❖ Проведение вакцинации против гриппа в течение предшествующих 12 месяцев перед началом данного опыта применения препарата Аква Марис®.

За лицами, участвующими в эпидемиологическом наблюдении, устанавливалось медицинское наблюдение. Информация о состоянии здоровья ежедневно собиралась врачом в дни использования препарата Аква Марис® и в течение 4-х недель после окончания профилактического курса и регистрировалась в картах наблюдения для

лиц из опытной группы и листе наблюдения для лиц из контрольной группы.

Все включенные в опыт применения сотрудники были предупреждены о том, что в случае заболевания ОРВИ, а также в случае возникновения необычных субъективных ощущений на фоне приема препарата Аква Марис® необходимо немедленно известить врача-исследователя. Во всех вышперечисленных случаях следовали визит к врачу и клиническое обследование пациента.

При регистрации заболевания ОРВИ у лиц, включенных в опыт применения препарата Аква Марис®, они исключались из дальнейшего наблюдения или при их согласии переводились на лечебную схему применения препарата. В индивидуальных картах сотрудников из опытной группы с симптомами ОРВИ отмечались тяжесть и длительность течения заболевания.

Все сотрудники, составляющие группу контроля, также были предупреждены, что при возникновении первых признаков ОРВИ необходимо обратиться к врачу

для наблюдения и лечения. Данные о заболевших вносились в лист наблюдения.

Оценка безопасности и переносимости препарата

Безопасность и переносимость препарата Аква Марис® в опытной группе оценивалась по субъективным ощущениям пациентов на фоне приема исследуемого препарата (жалобы) и данным врачебного осмотра и обследования.

Результаты эпидемиологического наблюдения за использованием препарата Аква Марис® с целью профилактики ОРВИ

Анализ представленных данных по применению препарата Аква Марис® среди медицинских работников детской поликлиники №118 Южного округа города Москвы показал, что заболеваемость острыми респираторными инфекциями в опытной группе отсутствовала, а в контрольной группе (среди лиц, не принимав-

Таблица 1. Состояние заболеваемости гриппом и ОРВИ в экспериментальной и контрольной группах в период приема препарата Аква Марис® (с 01.11.07 г. по 30.11.07 г.)

Наименование группы	Кол-во лиц	Общее число заболеваний ОРВИ		в т.ч. с осложнениями		Общее кол-во пропущенных дней в связи с заболеванием	Средняя продолжительность заб. на одного больного (в днях)
		абс.	(%)	абс.	(%)		
Опытная группа	100	0	–	–	–	0	0
Контрольная группа	100	13	13%	–	–	100	7,7

Таблица 2. Состояние заболеваемости гриппом и ОРВИ в опытной и контрольной группах в течение месяца после окончания проведения профилактического приема препарата Аква Марис® (с 01.12.07 г. по 30.12.07 г.)

Наименование группы	Кол-во лиц	Общее число заболеваний ОРВИ		в т.ч. с осложнениями		Общее кол-во пропущенных дней в связи с заболеванием	Средняя продолжительность заб. на одного больного (в днях)
		абс.	(%)	абс.	(%)		
Опытная группа	100	1	1%	–	–	6	6
Контрольная группа	100	–	–	–	–	–	–

ших препарат) составила 13% (13 человек из 100). Больных гриппом зарегистрировано не было (табл. 1).

В контрольной группе средняя продолжительность одного случая заболевания ОРВИ составила 7,7 дня.

Среди лиц, принимавших препарат Аква Марис®, не было отмечено аллергических реакций и других осложнений.

Анализ заболеваемости медицинских работников детской поликлиники №118 Южного округа города Москвы, проведенный в течение месяца после окончания профилактического курса приема препарата Аква Марис®, не выявил существенных различий среди лиц опытной и контрольной групп (в опытной группе заболел 1 человек), см. табл. 2.

Заболевание в опытной группе (1 чел.) протекало в легкой форме, быстро купировалось без применения дополнительных медикаментозных препаратов.

Необходимо отметить, что в период проведения эпидемиологического наблюдения (ноябрь–декабрь 2007 г.) в городе продолжался сезонный подъем заболеваемости ОРВИ, однако еженедельные показатели заболеваемости были ниже расчетных пороговых значений на 29–31%. Заболеваемость ОРВИ в указанный период определялась преимущественной циркуляцией вирусов парагриппа 2 и 3 типа, аденовирусной инфекции.

Результаты исследования показали, что применение назального спрея Аква Марис® привело к значительному снижению заболеваемости ОРВИ у лиц опытной группы, по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

Выводы

- ❖ Применение препарата Аква Марис® для профилактики ОРВИ по указанной схеме в течение 4 недель привело к значительному снижению за-

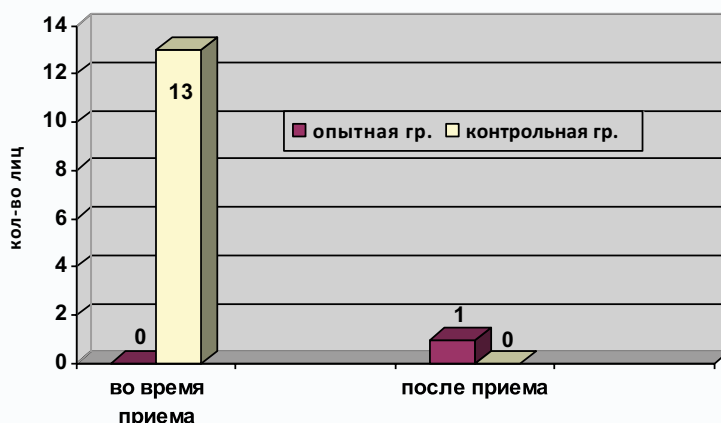


Рисунок 3. Заболеваемость острыми респираторными инфекциями среди медицинских работников детской поликлиники №118 Южного округа города Москвы во время и после приема препарата Аква Марис®

болеваемости ОРВИ у лиц опытной группы, по сравнению с контрольной группой, что подтверждается и результатами последующего наблюдения в течение 4 недель после окончания приема препарата.

- ❖ Средняя продолжительность одного случая заболевания ОРВИ в опытной группе (на фоне профилактического использования препарата Аква Марис®) составила 6,0 суток (1 больной), в группе контроля – 7,7 (13 больных).
- ❖ Использование препарата Аква Марис® для профилактики ОРВИ привело к сокращению средней продолжительности одного случая заболевания ОРВИ в опытной группе, по сравнению с группой контроля, в 1,7 раза.
- ❖ Определение эпидемиологических показателей эффективности подтвердило его высокую профилактическую активность: индекс эффективности составил 13,0 при соответствующем показателе защищенности 92% (коэффиц. эффективности).
- ❖ Применение исследуемого препарата в программе комплексной профилактики гриппа и ОРВИ позво-

ляет достоверно снизить число больных ОРВИ, а в случае заболевания уменьшить тяжесть его течения.

- ❖ По мнению медицинских работников, работавших с препаратом Аква Марис®, он хорошо переносится, реакций при его приеме зарегистрировано не было.

Таким образом, результаты эпидемиологического наблюдения по изучению профилактической эффективности препарата Аква Марис® показали его высокую активность в отношении респираторных вирусов, в связи с чем он может быть рекомендован для включения в регламенты профилактики ОРВИ.

Рекомендации

1. Препарат Аква Марис® может быть рекомендован для профилактики респираторных инфекций среди лиц из групп риска, в т.ч. медицинских работников лечебно-профилактических учреждений.
2. Для достижения большей эпидемиологической эффективности в снижении заболеваемости ОРВИ препарат целесообразно применять в комплексе со средствами специфической профилактики (вакцинацией). ■

АКВАМАРИС®

СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЙ ДОЗИРОВАННЫЙ 30 МЛ

Сила моря – для профилактики респираторных заболеваний! Иммунитет!



- ПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ПОМОГАЕТ УСИЛИТЬ СОПРОТИВЛЯЕМОСТЬ СЛИЗИСТОЙ НОСА К БОЛЕЗНЕОТВОРНЫМ БАКТЕРИЯМ И ВИРУСАМ

Способ применения:

По одному - два впрыскивания в каждый носовой ход.

- детям с 1 года до 7 лет: 1 - 4 раза в день
- детям с 7 до 16 лет: 2 - 6 раз в день
- взрослым: 3 - 8 раз в день

Противопоказания:

детский возраст до 1 года



Взрослым и детям с 1 года

PK-ИМН-5 №014659 от 16.07.2015 г. до 16.07.2020 г.



Представительство ЮДАН – ПАВЛОВСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ о.о.
в РР: с. Алмаз, ул. Железнодорожная, 12в.
тел. +7 727 2/1 80 44
www.jgdon.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Для профилактики детского ожирения важен режим

Лишний вес или ожирение у ребенка может привести к целому спектру проблем со здоровьем, а также к ухудшению психологического состояния. У полных детей может быть ниже самооценка, они чаще чувствуют себя несчастными, могут пристраститься к сигаретам или алкоголю. Ученые из Университетского колледжа в Лондоне (University College London) выявили три фактора влияния, из-за которых дети могут иметь проблемы с лишним весом. Во-первых, это курение матери во время беременности, во-вторых – пропуск завтрака, который часто называют самым важным приемом пищи, в-третьих, к развитию ожирения может приводить недостаток сна, а также отсутствие режима.

Для научной работы специалисты колледжа использовали данные по детям, родившимся в 19244 британских семьях в период с сентября 2000 года по январь 2002 года. Их рост и вес измерялся в возрасте 3, 5, 7 и 11 лет, и, соответственно, ученые могли рассчитать их индекс массы тела (ИМТ). Обнаружилось, что у тех детей, чьи матери курили, вынашивая их, а также у тех, режим дня которых оставлял желать лучшего (разное время укладывания спать, отсутствие завтрака, малое количество сна), с течением времени ИМТ рос быстрее. Профессор Ивонн Келли (Yvonne Kelly), которая руководила исследованием, объяснила, что из-за неправильного режима дня дети могли иметь повышенный аппетит и чаще употреблять калорийную пищу, чтобы поддерживать активность. Курение же вело к нарушению моторных навыков у детей и провоцировало недостаток движения, следствием которого являлся набор веса.

У основной массы детей ИМТ был стабилен в течение всего исследования – таких было 83,3%. У 13,1% детей ИМТ рос медленно, у 2,5% – быстро. Еще 0,6% детей имели лишний вес в 3 года, однако к 7 годам вернулись в рамки нормы. В группе медленного роста ИМТ было довольно много девочек, а темнокожие британцы чаще оказывались в группе быстрого роста. Также ученые отметили, что вес не зависел от того, кормили ли детей грудью и насколько рано вводили твердую пищу.

*Medical Xpress
medportal.ru*

Расстройство дефицита внимания и гиперактивности генетически обусловлено

Глутамат является одним из распространенных нейромедиаторов центральной нервной системы. Его присоединение к специфическим рецепторам нейронов приводит к их возбуждению. В новом исследовании, результаты которого представили на Ежегодной конференции Американской академии детской и подростковой психиатрии, выявили, что этот нейромедиатор играет важную роль в формировании расстройства дефицита внимания и гиперактивности.

В рамках исследования провели анализ генетических мутаций, связанных с этим геном. А именно мутаций в глутаматных рецепторах «Glutamate receptor metabotropic network genes» (GRM). В исследовании приняли участие 1013 детей в возрасте 6–17 лет, у которых ранее или на момент визита к врачу было диагностировано это расстройство. У всех обследуемых брали образцы слюны для генотипирования.

Согласно полученным результатам, примерно у 22% детей из всей выборки определены мутации в GRM. Более того, вероятность выявления этой мутации в возрастной группе только 6–12 лет была еще выше.

Как отмечает доктор Джозефина Элиа (Josephine Elia), представившая результаты научной работы, не только гены, кодирующие глутамат, могут быть вовлечены в формирование расстройства дефицита внимания, но также и те, которые связаны с допамином.

На основании этого открытия исследовательская группа уже разрабатывает новый препарат, который по механизму действия является агонистом глутамата. Также он уже продемонстрировал свою безопасность и эффективность на выборке из 30 детей. Особенно хороший эффект отмечали у детей с мутацией в GRM.

Таким образом в рамках нового исследования был сделан еще один шаг по направлению к индивидуализированной терапии. Не исключено, что в будущем лечение при любом расстройстве будет прицельным, то есть будет назначаться, например после определения «проблемных» генов с последующим таргетным воздействием на нарушенные функции.

Lowry F. (2016) ADHD likely due to genes, not parenting or environment. Medscape, 1 November (<http://www.medscape.com/viewarticle/871222>).

*Виталий Безшейко
www.umj.com.ua*



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 тиреозидит 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 сукрайзомальтазы.

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
тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»
117397, Москва, ул. Милушко-Мазная 18/10
Тел: +7 (495) 3307456
peptek@peptek.ru - www.peptek.ru



Музыка помогает детям легче переносить болезненные инъекции

В ходе новой работы ученые Университета Кентукки (University of Kentucky), Лексингтон, обратили внимание на то, что дети легче переносят болезненные инъекции, например при вакцинации, если их проводят на фоне музыкального сопровождения. В таких условиях у детей снижается уровень переживаемого стресса, они меньше сосредотачиваются на боли, что в целом улучшает состояние после процедуры. Результаты работы представлены онлайн в «Journal of Music Therapy».

Ранее ученые уже отмечали, что музыка способна значительно уменьшать выраженность боли и тревожности, возникающих во время медицинских манипуляций. Участниками данной работы стали 58 детей (возраст – 4–6 лет), которым в 2011 и 2012 г. проводили вакцинацию, а также 62 родителя и 19 медсестер, присутствовавших при процедуре. Детей случайным образом распределили на две группы, у участников 1-й группы (n=29) инъекции сопровождалась музыкальным фоном, а оставшимся (2-я группа, n=29) иммунизацию проводили в стандартных условиях. Участники 1-й группы и их родители в начале визита, в течение процедуры и после нее прослушивали детские песни, которые им предлагали напевать, и инструментальные произведения. После визита родители оценивали уровень тревожности ребенка и его восприятие боли при вакцинации. Кроме того, ученые проводили видеозапись процедуры для оценки поведения участников, родителей и медсестер.

Комментируя данную работу, доктор Мелисса Стоквелл (Melissa Stockwell) из Школы общественного здоровья Дж. Мэйлмана при Колумбийском университете (Mailman School of Public Health, Columbia University), США, отметила, что не всегда уместна музыка в кабинете педиатра. Однако вакцинация является одним из наиболее эффективных методов профилактики инфекционных патологий, следовательно, изучаемый подход требует проверки и усовершенствования в ходе дальнейших работ для его более легкого применения врачами и другими специалистами.

Thrasylbul L. (2016) Music therapy may help kids cope with immunization shots. Medscape, Sep. 28 (<http://www.medscape.com/viewarticle/869331>).

Yinger O. (2016) Music therapy as procedural support for young children undergoing immunizations: a randomized controlled study. J. Music Ther., Aug. 17 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Применение антибиотиков у младенцев – причина развития пищевой аллергии

Инфекционные заболевания у детей в возрасте до 1 года несут смертельную опасность, поэтому антибиотики зачастую являются единственным выходом, жизненно необходимым оружием врача. Однако существует другая сторона медали: ученые Университета Южной Каролины (University of South Carolina), США, установили, что применение антибиотиков в раннем возрасте повышает риск развития пищевой аллергии у ребенка. Результаты исследования опубликованы на страницах журнала «Allergy, Asthma & Clinical Immunology».

Используя данные административной базы Medicaid Южной Каролины, исследователи выявили 1504 ребенка, рожденных в 2007–2009 гг., которые имели пищевую аллергию, сопоставимых по возрасту, полу, расово-этнической принадлежности с 5995 контрольной группы. В общем за этот период выписано около 9324 рецептов антибиотиков, большинство из которых принадлежало к группе пенициллинового, цефалоспоринового ряда, макролидам и сульфонидами. Ученые выявили, что у детей, применявших антибиотики в возрасте до 1 года, риск развития пищевой аллергии в 1,21 раза превышал таковой у детей, не получавших антибиотикотерапии в этом возрасте. Кроме того, риск повышался с количеством предписаний: при 3-кратном применении он составлял 1,31 раза, при 4-кратном – 1,43 раза, 5-кратном – 1,64 раза. Применение цефалоспоринов и сульфаниламидов имело наиболее сильную связь с развитием пищевой аллергии. Ученые сделали выводы с учетом возможных искажающих факторов: грудного вскармливания, бронхитальной астмы, экземы, возраста матери и места проживания. По словам авторов публикации, детям в возрасте 3 мес–2 лет в среднем назначают 2,2 курса антибиотиков, при этом не всегда целесообразно (например, при вирусной инфекции).

Сейчас специалисты планируют провести крупное исследование с изучением связи между пищевой аллергией и антибиотикотерапией, в котором будут участвовать жители нескольких штатов США. Пока можно лишь предполагать, что среди причин большей распространенности пищевой аллергии среди младенцев, применяющих антибиотики, важную роль играет нарушение развития регуляторных Т-клеток и антител IgA, которые участвуют в развитии толерантности к чужеродным протеинам, таким как еда.

Love B.L., Mann J.R., Hardin J.W. et al. (2016) Antibiotic prescription and food allergy in young children. Allergy Asthma Clin. Immunol., 12: 41.

Whiteman H. (2016) Antibiotics in early life could raise children's food allergy risk. Medical News Today, 2 September (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/312690.php>).

Анна Антонюк
www.umj.com.ua



Хромосомный микроматричный анализ проводится впервые в Казахстане и только в Центре молекулярной медицины

Хромосомный микроматричный анализ (Microarray test) позволяет исследовать структуру всего генома с высоким разрешением в одном исследовании – 245 цитогенетически-значимых синдромных регионов (все хромосомы человека, все микроделеционные и микродупликационные синдромы, сложные хромосомные перестройки) и более 980 функционально-значимых генов.

Показания к проведению:

- Задержка психомоторного развития или умственная отсталость.
- Расстройства аутистического спектра.
- Эпилепсия.
- Нарушение поведения.
- Дифференциальная диагностика микроделеционных синдромов.
- Врожденные пороки развития.

Данный тест проводится в Центре молекулярной медицины, мы находимся по адресу: г. Алматы, ул. Айтиева, 130



Контактные телефоны:
+77273494349; +77016614003; +77273269726; +77016614002
www.cmm.kz
facebook.com/almatycmm instagram.com/cmm_almaty

Краткая 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 «23» мая 2016 года №N002113

Торговое название БЕРОДУАЛ Н

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма Аэрозоль для ингаляций дозированных, 200 доз, 10 мл

Состав Одна доза препарата содержит активные вещества: ипратропия бромид моногидрат 0,021 мг (эквивалентно ипратропия бромиду 0,020 мг), фенотерола гидробромид 0,050 мг, вспомогательные вещества: спирт этиловый абсолютный, кислота лимонная безводная, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент), вода очищенная.

Описание Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка коричневатая жидкость, свободная от суспендированных частиц.

Показания к применению профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, осложненный или неосложненный эмфиземой).

Способ применения и дозы Дозу следует подбирать индивидуально. Рекомендуется применение следующих доз.

Взрослые и дети старше 6 лет

При острых приступах бронхиальной астмы:

В большинстве случаев для быстрого купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. В более тяжелых случаях, при отсутствии видимого облегчения дыхания в течение 5 минут, можно использовать дополнительно 2 ингаляционные дозы.

Если эффект отсутствует после четырех ингаляционных доз, могут потребоваться дополнительные дозы.

В подобных случаях следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Прерывистая и длительная терапия (при асте 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).

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* ($\geq 1/1,000$ – $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10,000$ – $< 1/1,000$)

Часто: кашель

Нечасто: нервозность; головная боль, тремор, головокружение; тахикардия, учащенное сердцебиение; фарингит, дисфония; рвота, тошнота, сухость в ротовой полости; повышение систолического артериального давления

Редко: анафилактические реакции, гиперчувствительность; гипокалиемия; тревожное возбуждение, психические расстройства; глаукома, повышение внутриглазного давления, нарушение аккомодации, расширение зрачка, ухудшение остроты зрения, боль в глазу, отек роговицы, конъюнктивальная гиперемия, гало (наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света); аритмия, в том числе мерцательная аритмия, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда; бронхоспазм, раздражение в горле, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость в горле, стоматит, глосит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, диарея, запор, отек рта; крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке, гипергидроз; мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, задержка мочеиспускания, понижение диастолического артериального давления.

Противопоказания повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тахикардия; детский возраст до 6 лет; I триместр беременности

Лекарственные взаимодействия Систематическое совместное применение лекарственного средства БЕРОДУАЛ с другими антихолинергическими средствами не изучалось, в этой связи не рекомендуется совместное их применение.

Бета-адренергические и антихолинергические средства, ксантиновые производные (например, теофиллин) могут усиливать бронходилатирующее действие препарата БЕРОДУАЛ Н. Одновременное назначение других бета-адреномиметиков, попадающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (например, теофилина) 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-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 анафилактики.

Парадоксальный бронхоспазм Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛА может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛА следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением.

Офтальмологические осложнения БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме.

Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мидриаз, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия 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: недостаточный 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 более 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 кишечным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта.

Одышка В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

Продолжительное использование пациентам с бронхиальной астмой следует использовать БЕРОДУАЛ Н только по мере необходимости. Пациентам с легкими формами ХОБЛ лечение по требованию (в зависимости от наличия симптомов) может быть предпочтительнее регулярного использования; добавление или усиление противовоспалительной терапии для контроля воспаления верхних дыхательных путей и профилактики ухудшения заболевания целесообразно в отношении больных с бронхиальной астмой и глюкокортикостероид-зависимой ХОБЛ.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета₂-агонисты, таких как БЕРОДУАЛ Н, для контроля симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета₂-агонистов, в частности БЕРОДУАЛА Н, рекомендуемой выше в течение длительного времени, не только не целесообразно, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания в данной ситуации следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с препаратом БЕРОДУАЛ Н только под медицинским наблюдением.

Предупреждение в отношении допинга Применение препарата БЕРОДУАЛ Н может привести к положительным результатам тестов в отношении фенотерола на злоупотребление психоактивными веществами по немиедицинским 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 вызывают развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре.

Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ Н на сократительную деятельность матки.

Период лактации Фенотерола гидробромид может проникать в грудное молоко, в отношении ипратропия 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 гидробромидом, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромидом 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 транспортным средством или работа, требующая точной координации движений и быстрой 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, боли 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 вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. 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, Ингельхайм, Германия

Владелец регистрационного удостоверения Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х» в Республике Казахстан

Юридический и почтовый адрес:

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 (727) 250-00-77, факс: +7 (727) 244-51-77

E-mail: PV_Local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

