

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Бронхиальная астма
у детей**

**Газовая колика и
флатуленция в детском
возрасте: причины
возникновения и
методы коррекции**

**Воспалительные
реакции и гипертермия
у детей раннего
возраста: оптимальный
выбор помощи**

**Болезнь Хантера
(мукополисахаридоз
2 типа) в практике
участкового врача–
педиатра**

**Ошибки терапии
бронхиальной астмы
у детей**



№16 (94), 2017

Педиатрия



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства БЕРОДУАЛ®Н

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 астме БЕРОДУАЛ Н следует использовать только при необходимости):

По 1–2 ингаляции на один прием, максимум до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день). Дозированный аэрозоль БЕРОДУАЛ Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Для успешного лечения пациенты должны быть инструктированы о правильном использовании дозированного аэрозоля (см. инструкцию по использованию).

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 носу, 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, теофиллина) может приводить к усилению побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронходилатирующего действия БЕРОДУАЛ Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с приемом агонистов бета₂-адренорецепторов, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, глюкокортикостероидов и диуретиков. Этому следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг концентрации калия в сыворотке крови.

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

Ингаляции галогенизированных углеводородных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усиливать неблагоприятное влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Особые указания **Повышенная чувствительность** После введения препарата БЕРОДУАЛ могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности, на что указывают редкие случаи крапивницы, ангионевротического отека, сыпи, бронхоспазма, отека ротоглоточной области и анафилаксии.

Парадоксальный бронхоспазм Подобно другим препаратам для ингаляций, применение БЕРОДУАЛА может привести к парадоксальному бронхоспазму, угрожающему жизни. При появлении парадоксального бронхоспазма применение БЕРОДУАЛА следует немедленно прекратить и заменить его альтернативным лечением.

Офтальмологические осложнения БЕРОДУАЛ следует использовать с осторожностью у пациентов, предрасположенных к закрытоугольной глаукоме.

Были представлены отдельные отчеты об офтальмологических осложнениях таких, как: мириаза, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная глаукома, боль при попадании в глаза ингаляционного ипратропия бромида (или ипратропия бромида в сочетании с агонистами бета₂-адренорецепторов).

Пациентов следует подробно проинструктировать в отношении правил использования дозированного аэрозольного ингалятора БЕРОДУАЛ Н и предупредить о мерах по защите глаз!

Признаками закрытоугольной глаукомы могут быть боль и дискомфорт в глазах, затуманенное зрение, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света или покраснение глаз вследствие конъюнктивальной гиперемии и отека роговицы. При развитии любой комбинации данных симптомов следует начать лечение миотическими каплями и немедленно проконсультироваться с врачом.

Системное воздействие БЕРОДУАЛ следует использовать только после тщательной оценки риска/преимущества, особенно в случае применения высоких доз, в следующих ситуациях: недостаточно контро-

лируемый 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 основными тяжелыми заболеваниями сердца (напр. ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), принимающие БЕРОДУАЛ Н, должны быть предупреждены о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления болей в груди или других симптомов ухудшения состояния, связанных с заболеванием сердца. Необходимо уделить внимание оценке таких симптомов, как одышка и боль в груди, так как они могут быть либо респираторного, либо сердечного происхождения.

Гипокалиемия Потенциально серьезная гипокалиемия может быть следствием терапии агонистами бета₂-адренорецепторов.

Нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Пациенты с кистозным фиброзом могут быть более склонны к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта.

Одышка В случае острой, быстро усугубляющейся одышки, пациентам рекомендуется немедленно проконсультироваться с доктором.

Предпочтительное 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 немедицинским показаниям, например, для повышения спортивных достижений (допинг).

Фертильность, беременность и период лактации

Беременность Данные доклинических исследований и опыт применения у человека свидетельствуют о том, что фенотерол или ипратропий не вызывает развития побочных реакции при беременности. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности, связанные с применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в первом триместре.

Следует учитывать возможность ингибирующего влияния БЕРОДУАЛ 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 гидробромид, а также каждого из двух компонентов, отсутствуют. Однако данные доклинических исследований показали отсутствие отрицательного влияния на фертильность человека фенотерола гидробромид 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 гипертонии или артериальной гипотонии, увеличения пульсового давления, болей в результате стенокардии, аритмий и приливов.

Метаболический ацидоз и гипокалиемия могут наблюдаться при применении фенотерола в более высоких дозах, чем рекомендовано.

Возможные симптомы передозировки ипратропия бромида (сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо, что объясняется очень низкой системной доступностью ингаляционного ипратропия.

Лечение: лечение препаратом БЕРОДУАЛ Н следует прекратить. Следует проводить кислотно-щелочной и электролитный мониторинг. Рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивной терапии.

В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно бета₂-селективных адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью развития тяжелого бронхоспазма, который может привести к летальному исходу.

Форма выпуска и упаковка По 10 мл препарата в металлический баллон с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой.

По 1 баллону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках 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 Гемелшфт м.б.Х» в Республике Казахстан

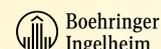
Юридический и почтовый адрес:

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

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БЕРОДУАЛ®Н, УТВЕРЖДЕННУЮ ПРИКАЗОМ МЗСР РК № N002113 от 23.05.2016 г.



Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 16 (94), 2017
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)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова 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)
Нургузаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

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:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
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 коллеги!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» – научно-практическое издание для широкого круга врачей-педиатров. На страницах журнала освещаются приоритетные направления охраны здоровья детей и социальной педиатрии, вопросы патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики различных форм патологии у детей, оригинальные исследования, клинические и клинико-экспериментальные работы по актуальным проблемам педиатрии, биоэтики, методам преподавания и истории отечественной педиатрии, обсуждаются итоги международных научных конференций и симпозиумов, юбилейные даты.

В этом номере мы размещаем клинический протокол диагностики и лечения: Бронхиальная астма у детей.

Сейчас очень много внимания уделяется орфанным заболеваниям, поэтому в Клубе педиатра обсуждается болезнь Хантера. Статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике мукополисахаридоза 2 типа.

В журнале публикуются статьи лучших авторов, пользующихся заслуженным авторитетом у педиатров, – ведущие детские врачи. Освещаются самые актуальные проблемы внебольничных пневмонии, возможности противовирусной терапии и профилактики гриппа и вопросы профилактики и восстановительного лечения детей.

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



Журнал выпускается при поддержке

Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Бронхиальная астма у детей 6

ОБЗОРЫ

Возможности современной противовирусной терапии и профилактики гриппа и ОРВИ топическими формами интерферонов. *Г.Х. Викулов* 19

Долобене: комплексная терапия болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательной системы. *Э.В. Супрун* 26

Газовая колика и флатуленция в детском возрасте: причины возникновения и методы коррекции. *О.Ю. Белоусова* 32

Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей. *Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук* 38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Суточная динамика частоты случаев стенозирующего ларинготрахеита и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей. *Л. М. Станиславчук* 44

Применение Инспирона при бронхолегочных патологиях вирусно-бактериальной этиологии у детей. *Р.Х. Бегайдарова, Ю.Г. Стариков, Г.К. Алишынбекова, А.Е. Дюсембаева, О.А. Золотарева* 48

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тяжелое течение болезни Крона у подростка 16 лет (клинический случай из практики). *Т.А. Крючкова, Е.Н. Вакулина* 52

Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и M-фенотипа: клинические случаи. *Н.А. Ильенкова, И.Н. Протасова, Е.С. Соколовская* 58

КЛУБ ПЕДИАТРОВ: БОЛЕЗНЬ ХАНТЕРА – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Болезнь Хантера (мукополисахаридоз 2 типа) в практике участкового врача-педиатра. *М.В. Луньков, А.В. Скворцова, Е.М. Скворцова, В.В. Скворцов* 64

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике. *И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Т.Л. Беликова* 68

Ошибки терапии бронхиальной астмы у детей. *В.Ю. Тарасевич* 76

Воспалительные реакции и гипертермия у детей раннего возраста: оптимальный выбор помощи. *С.С. Сарсенбаева* 82

Аспекты эффективности антибиотиков. *В. Яковлев, Е.В. Довгань* 87

НОВОСТИ 91

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

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления
Конгресса:
**терапия,
пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**

Конгресс-оператор:



2018

21 ноября
г. Павлодар

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

28 ноября
г. Актобе

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

30 ноября
г. Шымкент

Областной театр оперы и балета,
ул.Аскарова, 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Бронхиальная астма у детей

Одобрен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 15 сентября 2017 года Протокол №27

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Соотношение кодов МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J45.0	Астма с преобладанием аллергического компонента
J45.1	Астма неаллергическая
J45.8	Смешанная астма
J45.9	Астма неуточненная
J46	Астматический статус

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013/пересмотр 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
АД – артериальное давление
АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
БА – бронхиальная астма
ВДП – верхние дыхательные пути
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДДБА – длительнодействующие бета-агонисты
ДПИ – дозированный порошковый ингалятор
ФЖЕЛ – фиксированная жизненная емкость легких
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
КДБА – бета-2-агонисты короткого действия
 β_2 -КД – β_2 -агонисты короткого действия
КТ – компьютерная томография
ЛФК – лечебно-физическая культура
ОАК – общий анализ крови
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха
СИТ – специфическая иммунотерапия
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УД – уровень доказательности
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЭГДС – фиброгастроудоденоскопия
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКБ – эозинофильно-катионный белок
ЭКГ – электрокардиография
ЭХОКГ – эхокардиография
Ig E – иммуноглобулин E
Ig G – иммуноглобулин G
eNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе
SaO₂ – сатурация кислорода

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, врачи-педиатры, врачи детские аллергологи, врачи педиатрических стационаров.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 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 исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.8 Определение:

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, ассоциированное с гиперреактивностью бронхов. Определяется наличием в анамнезе респираторных симптомов, таких как: одышка, затрудненное дыхание, чувство сдавленности в груди, кашель, которые варьируют во времени и по своей интенсивности связаны с переменным ограничением экспираторного потока [GINA, 2017].

1.9 Классификация:

Тяжесть бронхиальной астмы устанавливается ретроспективно, через несколько месяцев приема препаратов контроля: в зависимости от того, на какой ступени лечения удается достичь у ребенка контроля астмы.

Тяжесть течения БА можно определить по объему терапии, позволяющей хорошо контролировать симптомы заболевания:

- ❖ легкая БА – это астма, контроль над симптомами которой достигается при небольшом объеме терапии, соответствующей ступени 1–2.
- ❖ среднетяжелая БА – соответствует ступени 3 терапии астмы.
- ❖ тяжелая БА – лечение соответствует 4–5 ступени («резистентная» астма).

В зависимости от периода болезни:

- ❖ приступ – острый эпизод экспираторного удушья, затрудненного и/или свистящего дыхания спастического кашля при резком снижении ПСВ;
- ❖ период ремиссии – достижение контроля;
- ❖ ремиссия может быть «полной» – при достижении хорошего и полного контроля и «неполной» при сохранении минимальных симптомов, не ограничивающих жизнедеятельность.

По тяжести приступа:

- ❖ при легком обострении ребенок в сознании, может говорить (учитывать возрастные особенности), хрипы непостоянные, пульсоксиметрия $\geq 95\%$, умеренная тахикардия, нет цианоза;
- ❖ при среднетяжелом обострении не купирующийся приступ в течение суток, несмотря на адекватную сочетанную терапию глюкокортикостероидами в сочетании с бронходилататорами. Пульсоксиметрия $\geq 92\%$;
- ❖ при тяжелом обострении угнетение сознания, сонливость, ребенок может говорить отдельные слова, частота пульса ≥ 200 уд./мин. (до 3-х лет) и ≥ 180 уд./мин. (до 4–5 лет), выраженный цианоз. Пульсоксиметрия $< 92\%$.

Оценка контроля необходима для выбора и оценки адекватности проводимого лечения и основана на оценке симптомов, функциональных показателей, факторов риска обострения. Уровень контроля является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием (табл. 1).

Факторы риска неблагоприятного исхода БА (факторы риска обострения в следующие несколько месяцев):

- ❖ неконтролируемая астма;
- ❖ одно и более тяжелых обострений за предыдущий год;
- ❖ время начала обычного для ребенка сезона обострений (особенно, если это осень);
- ❖ подверженность факторам: пассивное курение, загрязнение воздуха внутри и вне помещений, наличие аллергенов в доме (клещи домашней пыли, тараканы, домашние животные, плесневые грибы);
- ❖ большие психологические и социально-экономические проблемы у ребенка и его семьи;
- ❖ низкая приверженность к лечению;
- ❖ неправильная техника ингаляций.

Таблица 1. Алгоритм оценки контроля над бронхиальной астмой [GINA 2017]

Симптомы БА в течение 4 недель		Уровни контроля БА		
		контролируемый	частично контролируемый	неконтролируемый
Дневные симптомы БА, длящиеся более чем несколько мин чаще 2-3 раз в нед. Для детей до 6 лет – чаще чем 1 раз в нед.	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Любое ограничение активности вследствие астмы. Для детей до 6 лет – бегает, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Необходимость использования бронходилататоров чаще чем 2 раза в нед.* Для детей до 6 лет – чаще чем 1 раз в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Ночные пробуждения или ночной кашель, обусловленные астмой	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Диагностические критерии:

Кашель: повторяющийся или персистирующий непродуктивный кашель, который может ухудшаться ночью или сопровождаться дистанционными хрипами или затрудненным дыханием; кашель возникает при физической нагрузке, смехе, плаче или контакте с табачным дымом при отсутствии респираторной инфекции в текущий момент; длительный кашель в период новорожденности и кашель при отсутствии простуды.

Дистанционные хрипы: повторяющиеся хрипы, включая хрипы во сне или при воздействии триггеров (физическая нагрузка, смех, плач, табачный дым, загрязненный воздух).

Затрудненное дыхание или одышка: возникает при физической нагрузке, смехе, плаче.

Снижение активности: не бегают, но может играть или смеяться вместе с другими детьми и в той же интенсивности; устает во время прогулок (просится на руки).

Анамнез или семейный анамнез: наличие других аллергических заболеваний (атопический дерматит или аллергический ринит); астма у родственников первой линии.

Пробное лечение ИГКС в низких дозах и по потребности – КДБД: клиническое улучшение в течение 2–3 месяцев лечения препаратами контроля и ухудшение после прекращения такого лечения.

Жалобы и анамнез: выявление причинно-значимых аллергенов – периодическое появление экспираторной одышки, преимущественно в ночное время или утром, усугубляющееся в холодное время года, при контакте с аллергенами (пыль, пыльца растений, шерсть животных), либо во время простудного заболевания; свистящее дыхание, слышное на расстоянии, навязчивый кашель без видимых причин длительностью более двух недель после перенесенного простудного заболевания. Наличие в семье родственников с atopическими заболеваниями – поллинозом, астмой, круглогодичным аллергическим ринитом, atopическим дерматитом, хронической или рецидивирующей крапивницей.

Физикальное обследование: визуально очевидно вздутие грудной клетки; «поперечное» стояние ребер, расширение межреберных промежутков; коробочный звук при перкуссии; определение ЧСС, ЧД; при аускультации – ослабление дыхания или сухие, свистящие, мелкопузырчатые влажные хрипы, которые выявляются симметрично с обеих сторон.

У многих пациентов БА начинается в раннем возрасте. У детей младше 5 лет акцентируется внимание на наличии трех паттернов свистящего дыхания.

Первая группа детей – это дети с такими характерными симптомами, как кашель, затрудненное дыхание и визинг, которые длятся менее 10 дней в течение инфекции верхних дыхательных путей, повторяются 2–3 раза в год, и данные симптомы отсутствуют между эпизодами затрудненного дыхания и/или визинга.

Следующая группа включает пациентов, у которых длительность симптомов увеличена (>10 дней в течение инфекции ВДП), частота эпизодов >3 в год или тяжелые эпизоды и/или ночные ухудшения, между эпизодами ребенок может иметь редкий кашель, визинг или затрудненное дыхание.

И третий паттерн – то же самое, как и в предыдущем случае, плюс отягощенная наследственность по атопии, или у ребенка уже есть проявления той или иной аллергической патологии. Характерные признаки БА у детей 5 лет и младше: кашель, визинг, затрудненное дыхание или одышка, снижение активности, положительный эффект от пробного лечения низкими дозами ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и бета-2-агонистами короткого действия.

Возрастные особенности БА:

Дети до 2-х лет:

- ❖ отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям;
- ❖ высокая частота пищевой аллергии, на медикаменты, выраженные кожные реакции;
- ❖ раннее начало обструктивного синдрома на фоне ОРВИ;
- ❖ положительный эффект от бронхолитической терапии.

Дети 2–5 лет:

- ❖ ключевой критерий диагностики БА – персистирование на протяжении последнего года;
- ❖ наиболее частые триггеры – вирусы;
- ❖ БА, провоцируемая физической нагрузкой, также может быть уникальным фенотипом в этом возрасте.

Дети 6–12 лет:

- ❖ провоцируемая вирусами астма остается обычной формой заболевания;
- ❖ обострения, вызванные аллергенами, и сезонность можно выделить без особых затруднений.

Старше 12 лет:

- ❖ БА может впервые проявляться в подростковом возрасте; нарастающим симптомом является бронхоспазм на физическую нагрузку;
- ❖ могут быть дополнительные проблемы при выборе тактики ведения, отказ от регулярного приема лекарств, от каких-либо ограничений поведения. Возможно начало курения, оказывающего негативное влияние на течение БА;

- ❖ страх удушья формируют тревожность, чувство отверженности, подкрепленные переживаниями, связанными с заболеванием.

Лабораторные исследования:

- ❖ исследование уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) – возможно повышение, что указывает на аллергический характер воспаления, степень сенсибилизации (по показаниям аллерголога/пульмонолога);
- ❖ определение уровня специфических иммуноглобулинов (sIgE) специфической аллергической сенсибилизации может подтвердить диагноз, определить причинно-зависимые триггеры, воздействие которых следует ограничить (проводится в специализированной клинике).

Дополнительные лабораторные исследования:

- ❖ кожно-аллергическое тестирование – позволит определить причинно-зависимые триггеры обострения (проводится только в период ремиссии, после отмены ИГКС специалистом аллергологом).

Инструментальные исследования:

- ❖ пульсоксиметрия – метод определения степени насыщения крови кислородом, проводится при обострении астмы. Снижение уровня сатурации оксигемоглобина отражает в большей степени вентиляционно-перфузионные нарушения, чем состояние вентиляционной функции легких;
- ❖ пикфлоуметрия – определение пиковой скорости выдоха. При проведении пикфлоуметрии выявление снижения показателей ПСВ, определяемых по таблицам или номограммам, более чем на 20% по сравнению с ожидаемым; повышение ПСВ более чем на 15% от исходного уровня после ингаляции 200 мкг салбутамола; более чем 20% различие между утренними и вечерними показателями ПСВ (проводится детям старше 5 лет);
- ❖ спирография – метод, позволяющий исследовать функции внешнего дыхания. При проведении спирометрии (у детей старше 5 лет) оценивается исходный уровень ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а также прирост ОФВ₁ после ингаляции с салбутамолом (200 мкг). Увеличение прироста ОФВ₁ >15% является одним из критериев диагностики БА (проводится детям старше 5 лет);
- ❖ рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям). В период обострения выявляются признаки гипервентиляции, горизонтальное расположение ребер, уплощение купола диафрагмы, расширение межреберных промежутков.

В педиатрической практике необходимо про-

водить корреляцию с данными анамнеза, клинической симптоматикой и результатами аллерготестирования.

Уровень контроля: оценка контроля вопросник Asthma. Control Test ACT, TRACK.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ❖ компьютерная томография легких (по показаниям) для исключения интерстициального легочного заболевания, бронхоэктазов, бронхиолита или инфекций. При сочетании БА с аллергическим риносинуситом по показаниям рассматривается КТ пазух носа;
- ❖ определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (eNO). Метод позволяет оценить степень выраженности воспалительной реакции в дыхательных путях. Проводится по показаниям (затрудненная диагностика, оценка риска обострений) при наличии соответствующего оборудования обученным персоналом;
- ❖ цитологическое исследование мокроты – наличие эозинофилов и большого количества десквамированного эпителия или нейтрофилов;
- ❖ бронхоскопия (по показаниям) – исследование газового состава артериальной крови при сатурации кислорода (SpO₂) <92%;
- ❖ исследование крови на респираторные инфекции;
- ❖ потовая проба;
- ❖ определение генетических маркеров;
- ❖ эозинофильно-катионный белок – повышение, указывает на обострение процесса, степень выраженности аллергического воспаления.

Показания для консультации специалистов:

аллерголог	с целью оценки аллергологического статуса и уточнения диагноза БА
ЛОР	для диагностики и лечения аллергического ринита (АР) и лорпатологии
пульмонолог	при проведении дифференциального диагноза (для исключения муковисцидоза, врожденных пороков развития бронхолегочной системы и др.)
инфекционист	бронхолога (по показаниям) с целью проведения диагностической бронхоскопии/фибробронхоскопии при дифференциальной диагностике БА с врожденными пороками развития бронхолегочной системы, инородным телом, затяжными бронхитами неясной этиологии

Консультация других узких специалистов – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм:

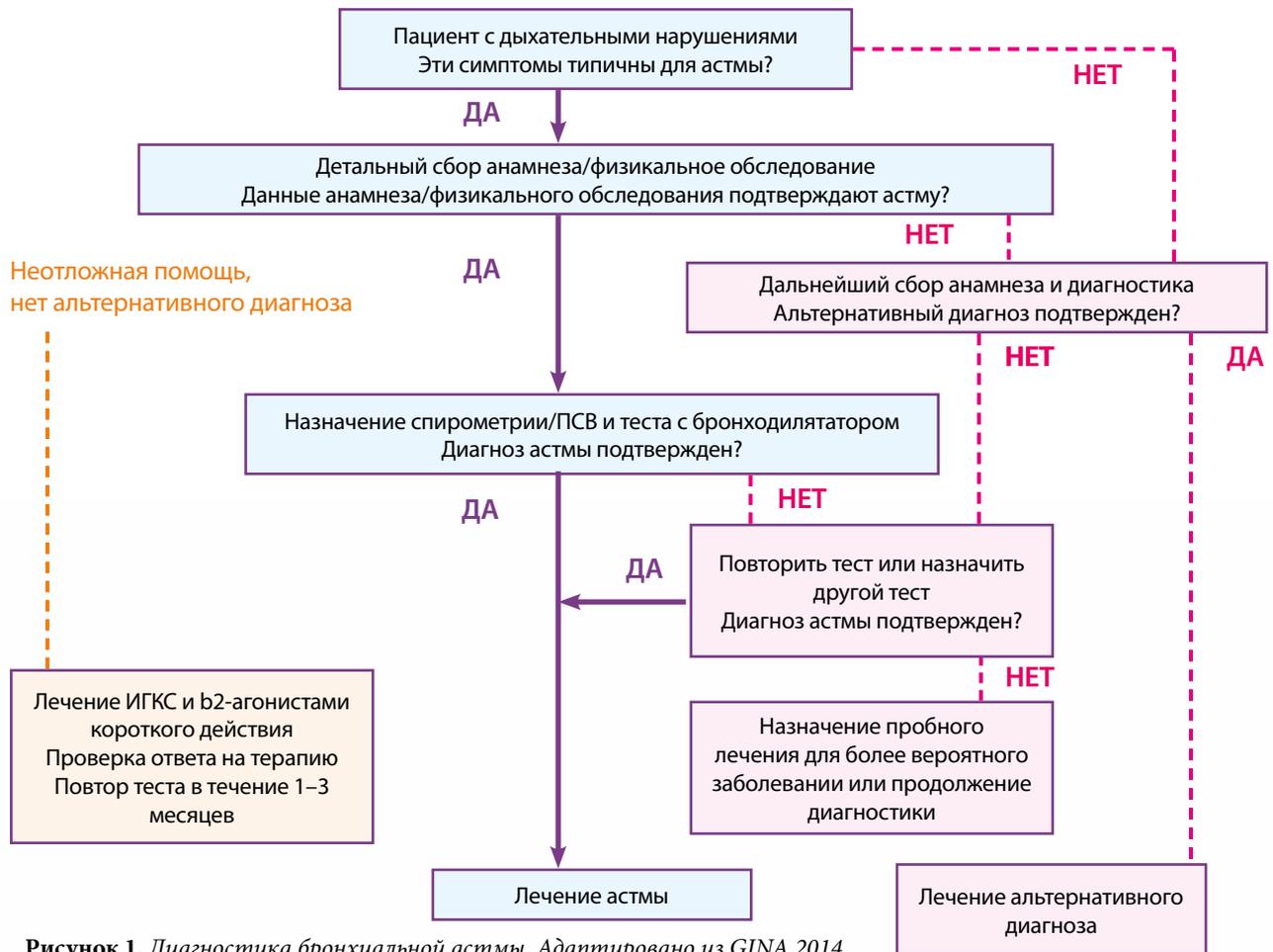


Рисунок 1. Диагностика бронхиальной астмы. Адаптировано из GINA 2014

2.2 Дифференциальный диагноз:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Рецидивирующие респираторные инфекции, которые сопровождаются бронхообструкцией	Кашель, шумное дыхание	Рентгенография, общий Ig E, флюид-топ	Преимущественно кашель, затрудненное дыхание легкой степени <10 дней; нет симптомов свистящего дыхания между эпизодами инфекции. Отсутствие аллергоанамнеза.
Острый бронхит	Кашель, учащенное дыхание	Рентгенография, газы крови	Дети до 2-х лет. Развивается на 2–5 день острой инфекции верхних дыхательных путей, характеризуется нарастающим в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50–70 в минуту, тяжелое течение. Эффект от бронхоспазмолитической терапии у большинства детей отсутствует.
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель	ФЭГДС, суточное мониторирование рН	Наличие срыгивания, рвоты, изжоги. Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии.
Муковисцидоз	Кашель, рецидивирующий характер заболевания	Уровень хлоридов в поте выше 60 мЭкв/л. – мутация гена МВТР	Характерно отставание в физическом развитии, рецидивирующие пневмонии, хроническая диарея.

Аспирация инородного тела	Кашель, затрудненное дыхание	Рентгенография, КТ легких, бронхоскопия	Эпизод кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе, рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, локальные изменения в легком.
Врожденные пороки сердца	Кашель, учащенное дыхание	ЭКГ, ЭХОКГ	Сердечный шум; цианоз во время еды, плохая прибавка в весе; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; недостаточная эффективность противоастматической терапии.
Врожденные аномалии легких (синдром первичной цилиарной дискинезии, иммунодефицит; пороки развития)	Кашель, рецидивирующие течение	Рентгенография, КТ легких, бронхоскопия, иммунограмма	–
Бронхолегочная дисплазия	Кашель, рецидивирующие обструкции	Рентгенография, КТ легких	Недоношенные дети, кислородозависимые более 28 дней после рождения, респираторные нарушения присутствуют с рождения.
Бронхоэктатическая болезнь	Кашель	Рентгенография, КТ легких, бронхография	Кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой; недостаточная эффективность противоастматической терапии.
Первичный иммунодефицит	Кашель, рецидивирующее течение	Иммунограмма	Рецидивирующее лихорадка и инфекции включая и нереспираторные. Отставание в развитии.
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Кашель, рецидивирующее течение	Определяются: высокий уровень общего иммуноглобулина Е, значительное повышение специфических IgE и IgG к <i>Aspergillus fumigatus</i>	Субфебрилитет, продуктивный кашель с мокротой коричневого цвета, иногда – кровохарканье, боль в груди, свистящие хрипы, центрально расположенные цилиндрические бронхоэктазы.
Психогенный кашель	Кашель	Общий IgE, фадитоп, ЭКБ	Громкий кашель, нет связи с воздействием аллергена, респираторной инфекции или физической нагрузкой. Во время сна симптомы отсутствуют.

3.1 Тактика лечения на амбулаторном уровне:

Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. Задачей лечения БА является достижения контроля с длительной ремиссией и предупреждение обострения. У каждого ребенка наряду с универсальной стратегией необходимо учесть и индивидуальные особенности для выбора средств и методов лечения.

3.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: создание гипоаллергенного быта (заключается в устранении бытовых, эпидермальных, пыльцевых аллергенов, которые чаще других трансформируются в астматический статус).

Диета: гипоаллергенная диета (исключение пищевых аллергенов, пищевых добавок).

- ❖ дыхательная гимнастика и ЛФК для тренировки дыхательной мускулатуры больного в межприступном периоде астмы (у детей более показана дыхательная гимнастика с форсированным выдохом);
- ❖ психотерапия (способствует выявлению психологических особенностей больных, своевременной диагностики и психотерапевтической коррекции нервно-психического статуса).

3.3 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

Лекарственные средства, применяемые для фармакотерапии астмы можно разделить на два больших класса в зависимости от цели их назначения: препараты для быстрого купирования симптомов (препараты скорой помощи) и средства для долгосрочного контроля над болезнью (средства базисной – поддерживающей, противовоспалительной, терапии).

Препараты, применяемые для быстрого купирования симптомов, – ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) (сальбутамол) используют в качестве препаратов скорой помощи первой линии единократно рекомендуется детям всех возрастов (УДА). Препараты данной группы обычно назначаются «по требованию», однако частое (более 1 ингалятора в месяц) или длительное применение свидетельствует о необходимости пересмотреть базисную терапию.

Препарат в форме аэрозоля назначают для купирования приступа БА однократно по 0,1 мг, детям старше 12 лет по 0,1–0,2 мг; для профилактики приступов БА – по 0,1 мг 3–4 раза в сутки; для профилактики приступа астмы физического напряжения перед физической нагрузкой – 0,1 мг. Препарат в форме порошка для ингаляций назначают по той же схеме, но при этом дозы увеличиваются в 2 раза, соответственно. Препарат в виде раствора для ингаляционного применения назначают в дозе 2,5 мг 3–4 раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 5 мг 3–4 раза в сутки.

Антихолинергические средства (ипратропия бромид), являются препаратами второй линии. Комбинации с β_2 -агонистом могут обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект.

У подростков старше 12 лет при острых приступах бронхоспазма в зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 1 мл (1 мл=20 капель) до 2,5 мл (2,5 мл=50 капель). У детей в возрасте 6–12 лет при острых приступах бронхиальной астмы в зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 0,5 мл (0,5 мл=10 капель) до 2 мл (2 мл=40 капель). У детей в возрасте до 6 лет (масса тела <22 кг) в связи с тем, что информация о применении препарата в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): 0,1 мл (2 капли) на кг массы тела, но не более 0,5 мл (10 капель). Ингаляции ипратропиума бромида используются при тяжелых обострениях астмы у детей дополнительно к КДБА.

Препараты, применяемые для долгосрочного контроля над астмой (базисной терапии), – ингаляционные кортикостероиды (ИГКС). ИГКС в качестве препаратов для ежедневного контроля персистирующей астмы облегчают симптомы и улучшают легочную функцию, уменьшают потребность в препаратах скорой помощи и частоту обострений, снижают количество госпитализаций по поводу обострений астмы у детей всех возрастов и улучшают качество жизни.

ИГКС (будесонид, беклометазон дипропионат, флутиказон пропионат, циклесонид, мометазон фуорат) отличаются по активности и биодоступности и оказывают минимальное общее воздействие на организм. При легком течении БА длительность ИГКС составляет 2–3 месяца, при БА средней степени – 4–6 месяцев, при тяжелом течении не менее 6–8 месяцев.

Будесонид выпускается в виде суспензии и дозированного аэрозоля.

Будесонид в виде микронизированной суспензии

применяют для ингаляций с 3 месяцев с помощью небулайзера в дозе 250–500 мкг 1–2 раза в сутки (минимальная суточная доза – 500 мкг).

Будесонид в виде дозированного аэрозоля 200 мкг 1–2 раза в день применяют в возрасте с 3 лет.

Флутиказона пропионат выпускается в виде ДАИ по 50, 125, 250 мкг препарата в одной ингаляции для двукратного применения (минимальная суточная доза для детей 5 и младше – 100 мкг, от 6 до 11 лет – 100–200 мкг, 12 и старше – как у взрослых – 100–250 мкг).

Беклометазон выпускается в виде ДАИ по 50, 100, 250 мкг в одной дозе или в суспензии для ингаляций по 400 мкг/мл. У детей с 4 лет назначается 2–4 раза в сутки. В форме суспензии для небулайзера – с 6 лет 2 раза в сутки.

Циклесонид используется в виде аэрозоля для ингаляций у детей с 12 лет, ежедневная доза препарата составляет от 160 мкг до 640 мкг.

Следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств эффективности применения ИГКС в низких дозах в качестве поддерживающей терапии для профилактики интермиттирующих эпизодов свистящего дыхания, спровоцированного вирусными инфекциями, у детей раннего возраста.

Системные кортикостероиды используются перорально в виде таблеток. При неспособности ребенка глотать возможно болюсное введение.

Преднизолон в таблетках применяют при тяжелом обострении БА коротким курсом (2 мг/кг, максимум 30 мг, детям 2–5 лет) или на 4-й ступени, но не более 5–6 недель.

Комбинированные препараты ИГКС+ДДБА. Высокая эффективность комбинированной терапии ИГКС+ДДБА привела к созданию препаратов с фиксированной комбинацией (будесонид-формотерол, флутиказона пропионат+сальметерол, флутиказона фуорат+вилантерол и др.), что является предпочтительным в детском возрасте, поскольку исключает возможность изолированной отмены ИГКС. Однако комбинированные препараты, содержащие ДДБА, не изучены у детей 5 лет и младше, поэтому их возможно назначать с 6 лет.

Будесонид+формотерол – комбинированный ингаляционный препарат, выпускается в виде порошкового ингалятора Турбухалер, каждая доза содержит 80 мкг будесонида/4,5 мкг формотерола и 160 мкг будесонида/4,5 мкг формотерола. Комбинация данных препаратов рекомендуется пациентам с 6 лет. Препарат наряду с безопасным профилем оказывает противовоспалительное действие в бронхах, снижает отек слизистой бронхов, продукцию слизи и гиперреактивность дыхательных путей, вызывает расслабление гладкой мускулатуры в течение 1–3 минут после ингаляции с продолжительностью действия до 12 часов, в связи с чем рекомендуется двукратный прием.

Флутиказона пропионат+сальметерол – комбинированный ингаляционный препарат применяется с 4 лет в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с БА. Выпускается в виде: ингалятора ДАИ

(каждая доза содержит 25 мкг салметерола ксинафоата в комбинации с 50, 125, 250 мкг флутиказона пропионата) и Мультидиска (каждая доза содержит 50 мкг салметерола ксинафоата в комбинации со 100, 250, 500 мкг флутиказона пропионата), для двукратного применения.

Флутиказона фуоат+вилантерол – комбинированный ингаляционный препарат, используется для длительной поддерживающей терапии БА, обладает 24-часовой эффективностью, используется 1 раз в сутки в одно и то же время. Препарат выпускается в виде дозированного порошкового ингалятора, каждая доза содержит 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуоата или 184 мкг флутиказона фуоата. Благоприятный профиль безопасности позволяет использовать данный препарат у детей с БА 12 лет и старше.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов:

АЛТР (монтелукаст натрия) эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также профилактики вирус индуцированной астмы у детей. АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. АЛТР рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах, иногда – как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1. Кроме того, АЛТР используют в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии. Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом (УД – А).

Форма выпуска таблетки по 4, 5, 10 мг и саше по 4 мг. Суточная доза препарата для детей с 6 мес. – саше 4 мг, с 6 лет – 4 мг – 5 мг, старше 12 лет – 10 мг однократно от 3 до 6 месяцев и более. Продолжительность терапии устанавливается врачом индивидуально.

Короткодействующие теофиллины (аминофилин)

обладают бронхоспазмолитической активностью и используются в целях купирования острых приступов БА. Препарат вводится медленно в/в капельно, что позволяет предотвратить возникновение побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Нагрузочная доза составляет 4,5–5 мг/кг в течение 20–30 минут. В последующем аминофилин может вводиться при непрерывной инфузии в дозе 0,6–1 мг/кг/ч.

Антитела к иммуноглобулину Е (омализумаб). Препарат связывает свободно циркулирующие иммуноглобулины Е и назначается дополнительно к базисной терапии в виде регулярных подкожных инъекций 1 или 2 раза в месяц в зависимости от уровня иммуноглобулина Е омализумаб. Выпускается в виде лекарственной формы – порошок для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем №РК-ЛС-5№121775 с 30.10.2015 г. по 30.10.2020 г.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ❖ антибактериальные средства системные или ингаляционные (по показаниям);
- ❖ ингаляционные топические ГКС интраназально (беклометазон, флутиказон, мометазон) при сопутствующем аллергическом рините;
- ❖ противовоспалительные стероидные и нестероидные средства для наружной терапии АД;
- ❖ при сочетании БА с атопическим дерматитом используются местные кортикостероиды и специальные нестероидные препараты в виде мазей, кремов, лосьонов и спреев/повязок;
- ❖ для детей с атопическим дерматитом также возможно назначение пробиотиков и витамина Д3 (при наличии его дефицита).

Сравнительные эквивалентные суточные дозы ИГКС для базисной терапии БА у детей до 5 лет

Препарат	Низкие/средние дозы (мкг)	Высокие дозы (мкг)
Будесонид для небулайзерной терапии	250–500	>500
Флутиказона пропионат (ДАИ)	100–200	>200
Бекламетазона дипропионат (ДАИ)	100–200	>200

Низкие, средние и высокие суточные дозы ИГКС (мкг)			
Взрослые и подростки (старше 12 лет)			
Препарат	Суточные дозы		
	низкие дозы	средние дозы	высокие дозы
Будесонид для небулайзерной терапии	200–400	>400–800	>800–1600
Будесонид ДПИ			
Флутиказона пропионат	100–250	>250–500	>500–1000
Флутиказона фуоат*	100	–	200
Бекламетазона дипропионат	200–500	>500–1000	>1000
Циклезонид (ДАИ)	80–160	>160–320	>320–1280
Мометазона фуоат	110–220	>220–440	>440

Дети 6–11 лет			
Будесонид для небулайзерной терапии	100–200	>200–400	>400
Бекламетазона дипропионат ДАИ	100–200	>200–400	>400
Флутиказона фураат*	–	–	–
Флутиказона пропионат	100–200	>200–400	>400
Циклезонид (ДАИ)	80	>80–160	>160
Мометазона фураат	110	>220–<440	>440

(NB! * – применять после регистрации на территории РК).

Медикаментозное лечение проводится в зависимости от возраста, степени тяжести заболевания и уровня его контроля и делится на 5 ступеней.

Терапия 1 ступени: Симптоматическая терапия (КДБА) по потребности (УД – D). Рекомендуется для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз в неделю), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов). Категорически не рекомендуется использование длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) в качестве симптоматической терапии без базисного лечения ИГКС вследствие высокого риска летального исхода астмы (УД – А). Не рекомендованы к использованию у детей пероральные β_2 -агонисты и аминофиллин в связи с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений данных препаратов, что превышает возможную пользу от их применения. Учитывая тот факт, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для пациентов с редкими симптомами, уже на первой ступени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА (УД – В).

Терапия 2 ступени: низкие дозы препарата базисной терапии и симптоматическая терапия (КДБА) по потребности. Предпочтительно в качестве базисной терапии использовать ИГКС (УД – А). Альтернативным вариантом являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), особенно для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС. Для пациентов с астмой, симптомы которой проявляются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсibilизация) рекомендовано назначение базисной терапии ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительно 4 недели (УД – D). Дошкольникам с вирус-индуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС, однако предпочтительным вариантом все же признается регулярная терапия. Не рекомендовано рутинное использование кромонов вследствие их низкой эффективности (УД – А) и сложного режима применения.

Терапия 3 ступени: один или два базисных препарата в комбинации с ДДБА и КДБА по потребности. Предпочтительным вариантом для подростков является применение низких доз ИГКС в сочетании с ДДБА (УД – А), для

детей 6–11 лет – средние дозы ИГКС (удвоение низкой дозы ИГКС) и КДБА по потребности. Альтернативой может служить добавление антагонистов лейкотриеновых рецепторов к низким дозам ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА по потребности.

Терапия 4 ступени: два или более базисных препарата и симптоматическая терапия по потребности. Для детей 6–11 лет возможно применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеролом (УД – А) в качестве как базисной, так и симптоматической терапии. Также используется комбинация средних/высоких доз ИГКС с ДДБА и КДБА по потребности (УД – В). Детям 6–11 лет, в отличие от взрослых, не рекомендуется добавление теофиллина в базисную терапию. Терапевтический выбор для детей 5 лет и младше, на 4 ступени ограничен возрастом, разрешенным диапазоном препаратов, использующихся при астме, следует рассмотреть возможность увеличения дозы ИГКС до средней либо, как альтернативный вариант, добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений (УД – D).

Терапия 5 ступени (только у детей 6 лет и старше): На данной ступени детям 6 лет и старше с персистирующими симптомами астмы и обострениями, несмотря на адекватную базисную терапию при условии правильной техники ингаляции и хорошего комплаенса, назначается препарат моноклональных антител к иммуноглобулину E* (УД – А).

(NB! * – применять после регистрации на территории РК). Детям не рекомендовано назначение оральных кортикостероидных препаратов в качестве базисной терапии.

3.4 Другие виды лечения:

БА у детей часто сочетается с атопическим дерматитом (АД) и аллергическим ринитом (АР), что требует назначения соответствующей комплексной терапии. АД в «атопическом марше» чаще предшествует проявлению бронхиальной обструкции. Наружная терапия АД подразумевает использование топических противовоспалительных препаратов (стероидных и нестероидных), а также увлажняющих средств. При сочетании БА с АР рекомендованы ингаляционные топические ГКС интраназально (беклометазон, флутиказон, мометазон).

Аллерген-специфическая иммунотерапия (СИТ) на-

правлена на развитие устойчивой клинической толерантности у пациентов с симптомами, спровоцированными аллергенами. Облегчая проявления астмы, она ведет к снижению гиперреактивности дыхательных путей и потребности в препаратах базисной терапии (УД – А, В). Этот наиболее патогенетический тип лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией: клинические эффекты СИТ сохраняются после прекращения терапии. Еще один важный аспект – профилактическое действие в отношении перехода аллергического ринита в астму и развития повышенной чувствительности к дополнительным аллергенам.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог детям с 5-летнего возраста. Не рекомендуется при тяжелой астме из-за высокого риска развития системных реакций. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально. В зависимости от способа введения лечебного аллергена различают следующие методы АСИТ: пероральный, сублингвальный, подкожный.

3.5 Профилактические мероприятия:

Профилактика обострений БА включает весь комплекс мероприятий терапии, основанный на принципе постоянного контроля (медикаментозное лечение, воздействие на факторы риска, обучение и мониторинг, исключение триггерных факторов, специфическую иммунотерапию, немедикаментозные методы), а также своевременную вакцинацию.

Профилактическая иммунизация детей с БА вполне осуществима, но требует разумной осторожности. Рекомендуется ежегодная вакцинация от гриппа (первая вакцинация проводится в возрасте 6 месяцев).

Профилактика БА заключается в возможно более раннем выявлении и устранении причинных факторов. У детей с инфекционно-зависимой астмой необходимо предупреждение заражения вирусной и бактериальной микрофлорой (ограничение посещений массовых скоплений людей, ношение масок во время эпидемических вспышек острых респираторных заболеваний, проведение профилактической противогриппозной вакцинации). У детей с atopической БА необходимо не только выявление вида сенсибилизации, но и проведение специфической гипосенсибилизации (СИТ) в тех случаях, когда причиной астмы, являются бытовые или пыльцевые аллергены.

В настоящее время единственным доказанным изменяемым фактором окружающей среды, который можно с уверенностью рекомендовать для первичной профилактики астмы является ограничение контакта с табачным дымом в период беременности и новорожденности (УД – В).

Для профилактики астмы важнейшее значение имеет проведение ЛФК с тренировкой дыхательной мускулатуры в периоде ремиссии. При этом предпочтительны занятия циклическими видами спорта, не связанными с пылевыми воздействиями, например, плаванием, лыжным или конькобежным спортом, греблей.

3.6 Мониторинг состояния пациента:

Наблюдение детей с БА осуществляется аллергологом-иммунологом, врачом-педиатром или врачом общей практики. По показаниям проводятся консультации пульмонолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, фтизиатра, невролога. В амбулаторно-поликлинических условиях кратность консультаций аллерголога-иммунолога, в зависимости от тяжести течения астмы у пациента и уровня контроля над болезнью, может составить 1 раз в 1–6 месяцев, педиатром – 1 раз в 3–6 месяцев.

Обследование детей с подозрением на БА может проводиться как в дневном, так и в круглосуточном стационаре, а также амбулаторно (в зависимости от выраженности симптомов заболевания и региональных возможностей здравоохранения). Сроки госпитализации в целях обследования и назначения (а также коррекции) базисной терапии могут составить от 5 до 14 дней (в зависимости от состояния пациента). Детям с обострением БА лечебные мероприятия могут проводиться амбулаторно, бригадой «скорой помощи», в отделениях неотложной помощи, в дневном/круглосуточном стационаре.

3.7 Индикаторы эффективности лечения:

- ❖ исчезновение ночных и дневных приступов астмы;
- ❖ восстановление полноценного качества жизни;
- ❖ восстановление функции внешнего дыхания;
- ❖ отсутствие приступов бронхиальной обструкции во время интеркуррентных простудных заболеваний;
- ❖ отсутствие обострений, опасных для жизни и требующих стационарного лечения, снижение потребности в глюкокортикостероидной терапии и других методов лечения.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- ❖ необходимость проведения дифференциальной диагностики при невозможности осуществления в амбулаторных условиях;
- ❖ тяжелая, неконтролируемая астма при неэффективности лечения на амбулаторном этапе;
- ❖ обострение средней и тяжелой степени, особенно при снижении сатурации крови кислородом ниже 92%;
- ❖ проведение медико-социальной экспертизы состояния пациента.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- ❖ неэффективность лечения в течение 1–3 ч. на догоспитальном этапе; тяжелое обострение БА, астматический статус;
- ❖ тяжелое течение астмы, в том числе обострение на фоне базисной терапии глюкокортикоидами для приема внутрь;
- ❖ невозможность продолжения плановой терапии дома;
- ❖ неконтролируемое течение БА;

- ❖ более двух обращений за медицинской помощью в последние сутки или более трех в течение 48 ч.;
- ❖ более 8 ингаляций КДБА за последние 24 часа;
- ❖ наличие сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваний (сахарного диабета, эпилепсии и др.);
- ❖ тяжелые обострения в анамнезе;
- ❖ плохие социально-бытовые условия.

Пациента транспортируют в положении сидя в условиях кислородотерапии.

Тяжелое обострение астмы – отсутствие ответа на 3 ингаляции короткодействующих бронходилататоров в течение 1–2 часов:

- ❖ тахипноэ (ЧД в норме у детей 0–2 мес. <60 в мин., 2–12 мес. <50 в мин., 1–5 лет <40 в мин., 6–8 лет <30 в мин.);
- ❖ ЧСС >120 в мин.;
- ❖ ПСВ <60%;
- ❖ SpO₂ <90%;
- ❖ ребенок не может говорить или пить; цианоз. Показана госпитализации в отделение ОАРИТ.

При оказании помощи детям с тяжелым обострением БА особое внимание следует уделять пациентам, имею-

щим факторы риска неблагоприятного исхода:

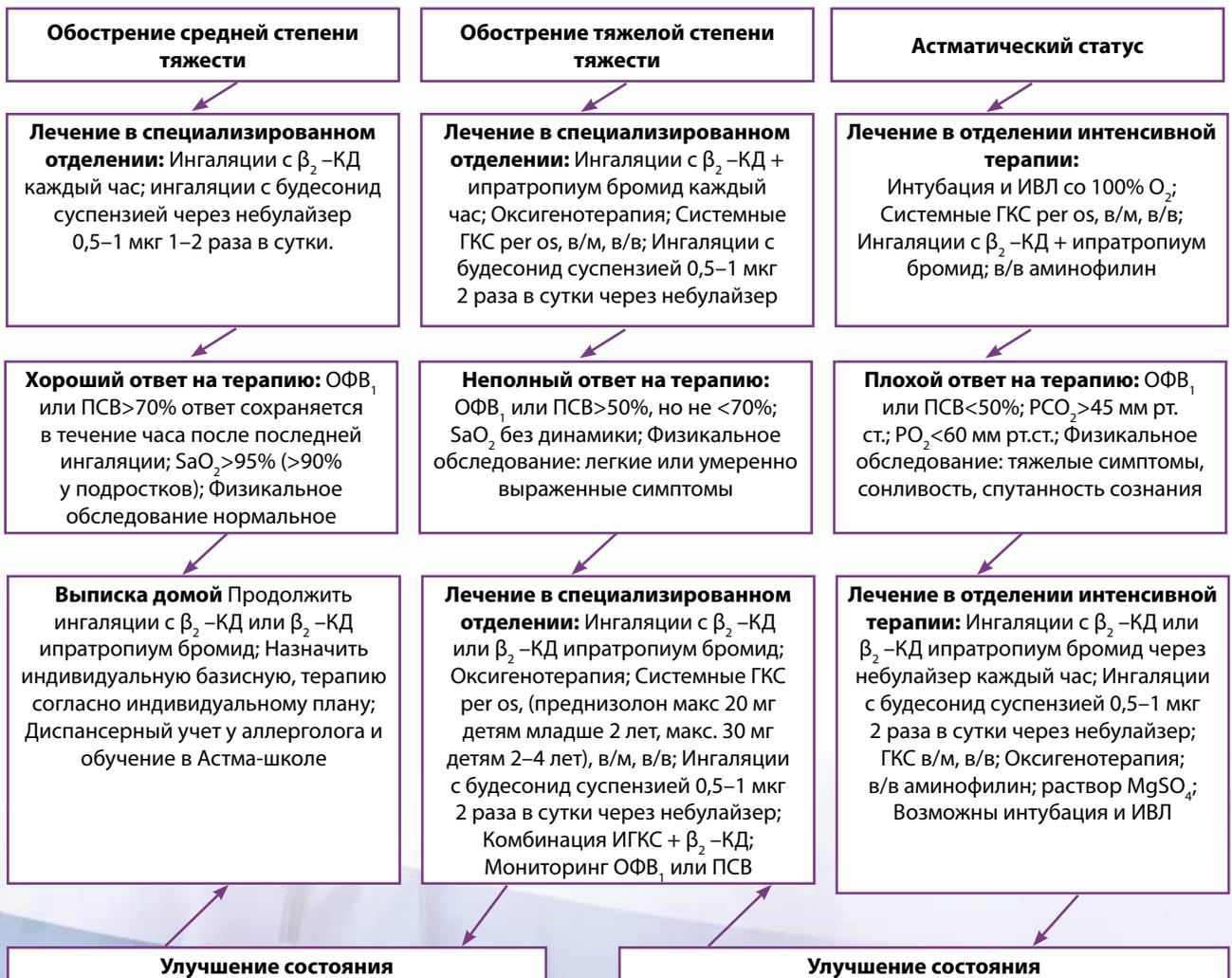
- ❖ тяжелое течение с частыми обострениями, наличие обострений, потребовавших ИВЛ, особенно в течение последнего года;
- ❖ более 2-х обращений за медицинской помощью в последние сутки или более 3-х в течение 48 часов;
- ❖ неконтролируемое течение БА;
- ❖ ранний или подростковый возраст ребенка;
- ❖ сочетание БА с эпилепсией, сахарным диабетом;
- ❖ несоблюдение врачебных рекомендаций и назначений родителями или пациентом;
- ❖ низкий уровень социально-бытовых условий.

Среднетяжелое обострение, не купирующееся в течение суток, несмотря на адекватную сочетанную терапию глюкокортикостероидами в сочетании с бронходилататорами (при наличии факторов риска неблагоприятного исхода заболевания).

Клиническое состояние пациента и показатели ФВД через 1 ч. после начала терапии (после 3 ингаляций бронхоспазмолитика) более значимы для решения вопроса о необходимости госпитализации по сравнению с исходным состоянием.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Алгоритм ведения пациентов при обострении БА



Немедикаментозное лечение:

Режим: При обострении БА режим постельный или полупостельный (устанавливается врачом в индивидуальном порядке с учетом степени тяжести заболевания).

Диета: стол №6.

Положительное влияние на течение БА оказывает индивидуально подобранная диета с исключением из рациона аллергенных для данного больного продуктов (гипоаллергенных).

5.1 Медикаментозное лечение: смотреть пункт 3, подпункт 3.3

В период обострения БА при развитии признаков дегидратации вследствие увеличения частоты дыхания и уменьшения приема жидкости также показана регидратационная терапия. При проведении инфузионной терапии в качестве базисных растворов используется изотонический раствор натрия хлорида и 5% раствор глюкозы в соотношении 1:1. Количество вводимой жидкости у детей раннего возраста составляет 10–20 мл/кг массы, общий объем 150–300 мл, скорость инфузии 12–14 капель в минуту.

5.2 Хирургическое вмешательство: нет.

5.3 Дальнейшее ведение

Большинство групп препаратов, контролирующих течение заболевания у детей, обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3–4 месяца. При тяжелом течении заболевания и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть еще более длительным [8].

После достижения контроля необходимо дальнейшее поддержание этого контроля с подбором минимального объема необходимой терапии для конкретного пациента с периодической коррекцией терапии в случае снижения контроля или развития обострения. Сроки уменьшения объема контролирующей терапии индивидуальны.

Частота визитов к врачу зависит от исходной тяжести БА, обычно через 1–3 месяца после первого визита, в последующем каждые 3 месяца. Общепринятые рекомендации:

- ❖ при достижении контроля на фоне монотерапии низкими дозами ИГКС возможен переход на однократный прием ИГКС с интервалом в среднем через 3 мес.;
- ❖ если контроль достигнут на фоне комбинированной терапии (ИГКС + пролонгированный β_2 -агонист) необходимо уменьшить объем ИГКС на 50% на фоне продолжающегося приема β_2 -агониста, в последующем со снижением дозы и полной отменой β_2 -агониста и переводом пациента на монотерапию ИГКС. Как альтернатива может быть однократный прием комбинированного препарата или перевод на антилейкотриеновый препарат;
- ❖ в случае достижения контроля путем применения комбинации фиксированными препаратами с си-

стемными ГКС сначала производится снижение и отмена системных ГКС, в последующем, как при другом объеме терапии;

- ❖ при снижении контроля (учащение или утяжеление выраженности симптомов, увеличение потребности в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов в течение 1–2 суток) необходимо увеличить объем поддерживающей терапии: увеличение дозы ИГКС, добавление пролонгированных β_2 -агонистов или других препаратов [2].

Реабилитационные мероприятия:

Реабилитационная программа по ведению пациентов с БА – это комплекс мероприятий целью которого является предотвращение инвалидности в период лечения заболевания и помощь больному в достижении максимальной физической, психической, профессиональной, социальной и экономической полноценности, на которую он будет способен в рамках существующего заболевания.

Основными направлениями реабилитации являются: немедикаментозные методы лечения.

В санаторно-курортных условиях при БА рекомендуются:

- ❖ природные лечебные факторы (климатотерапия, спелеотерапия, галотерапия, бальнеотерапия и др.);
- ❖ аэрозольная (ингаляционная) терапия;
- ❖ лечебные физические факторы (лечебный массаж, рефлексотерапия, баротерапия, лекарственный электрофорез, электросонотерапия и др. методы аппаратной физиотерапии);
- ❖ лечебная физкультура (ЛФК);
- ❖ психотерапия.

6. Индикаторы эффективности лечения – достижение полного или частичного контроля над БА:

- ❖ отсутствие или не более 2 эпизодов дневных симптомов в неделю;
- ❖ отсутствие или незначительное ограничение повседневной активности, включая физические нагрузки;
- ❖ отсутствие (или не более 2-х в месяц) ночных симптомов или пробуждений из-за астмы;
- ❖ отсутствие (≤ 2 эпизодов в неделю) потребности в препаратах «скорой помощи»;
- ❖ нормальные показатели функции легких.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

1) Испаева Жанат Бахытовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом аллергологии и клинической иммунологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Президент Казахстанской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член ЕААСИ.

2) Моренко Марина Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №1, АО «Медицинский университет Астана», главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Управления здравоохранения г. Астаны.

3) Старосветова Екатерина Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней №2, АО «Медицинский университет Астана».

4) Юхневич Екатерина Александровна – PhD, и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Карагандинский государственный медицинский университет.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Список рецензентов:

1) Газалиева Меруерт Арстановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Карагандинского Медицинского университета.

2) Нугманова Дамиля Сакеновна – доктор медицинских наук, профессор, Национальный Лидер GINA (с 2015 по настоящее время), президент Ассоциации семейных врачей Казахстана, член ERS, EAACI, AAFP.

7.4 Пересмотр протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

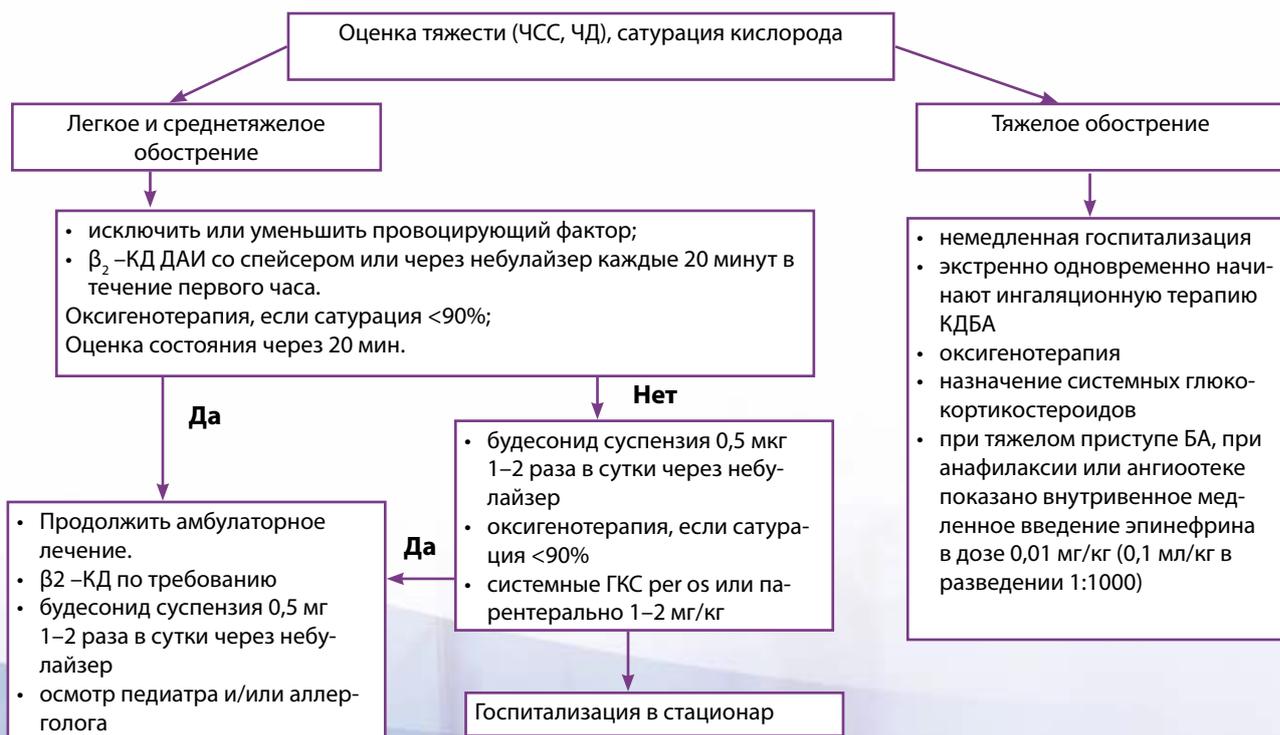
1. Программа по менеджменту бронхиальной астмы и аллергического ринита на современном этапе в Рес-

публике Казахстан. Испаева Ж.Б., Дадамбаев Е.Т., Есенжанова Г.М., Розенсон Р.И., Моренко М.А и соавт. Алматы, 2011 – С. 40.

2. <http://www.aihw.gov.au/asthma/prevalence/>
3. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax 2007; 62: 758–766.
4. Asthma. Most Recent Asthma Data. – 2017. http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
5. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>
6. <http://www.ginasthma.org/>
7. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 Update) Available from: www.ginasthma.org
8. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla. – 2013 European Respiratory Society. – 719 p.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е издание. – М., 2017. – 160 с.
10. Аллергология и иммунология / Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Союз педиатров России. 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с.
11. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.
12. Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. – 2-е издание. – Женева; Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 412 с. <http://www.who.int/>
13. Oxford handbook of emergency. Fourth edition. Oxford University, 2012. – P. 676.

Приложение 1

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ (схемы)



Источник: www.rcrz.kz

Возможности современной противовирусной терапии и профилактики гриппа и ОРВИ топическими формами интерферонов



Г.Х. Викулов – НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, Россия, г. Москва
Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи МЗ России, г. Москва
Институт косметологии и пластической хирургии, г. Москва–Санкт–Петербург

Абстракт. В статье представлены современные аспекты эпидемиологии гриппа и ОРВИ с акцентом на особенности респираторных вирусных инфекций у детей, описаны виды интерферонов, их роль в противовирусной защите, проведен анализ клинических исследований применения интерферонов у детей при респираторных инфекциях, а также подходов и преимуществ применения фармакотерапии ИФН альфа2b в сочетании с гипромелозой у детей младших возрастных групп.

Ключевые слова: *грипп, острые респираторные вирусные инфекции, острые респираторные инфекции, герпесвирусные инфекции, топические формы интерферонов, интерфероны.*

Проблема контроля и управления острыми респираторными инфекциями (далее – ОРВИ) и гриппом в педиатрии одна из актуальных, которая определяется, с одной стороны, высоким уровнем патологии (преморбидный фон) среди детей всех возрастных групп, с другой стороны, в связи с появлением и расшифровкой новых возбудителей требуется поиск новых методов диагностики и эффективных средств противовирусной терапии. В разные годы патология детей составляла от 50 000 до 72 000 случаев на 100 тыс. детского населения, что в 2,5–4 раза превышает показатели заболеваемости взрослых [1].

По данным ВОЗ, грипп и ОРВИ устойчиво занимают первое место по частоте причин заболеваемости и смертности среди всех инфекционных заболеваний (7,5–23 на 100 тыс. населения). ОРВИ являются наиболее распространенными в детском возрасте, их доля составляет не менее 70% в структуре всей

заболеваемости у детей. Ежегодно в мире до 30% детей и 10% взрослых переболевают гриппом и ОРВИ, из которых 250–700 тыс. умирают. В России ежегодно регистрируют 27,3–41,2 млн. случаев, в Казахстане от 600 тыс. до 1 млн. случаев гриппа и ОРВИ [2].

Заболеваемость гриппом в РФ в 2016 г. составила 60,5 на 100 тыс. населения, у детей в 2–3 раза выше. При этом на 1 случай гриппа официально зарегистрировано 702 случая ОРВИ (всего у детей в 2016 г. – 22 992 895 случаев ОРВИ и 32 715 случаев гриппа) [3], что важно учитывать с учетом двусторонней миграции населения между Россией и Казахстаном.

У детей, особенно раннего возраста, грипп регистрируется чаще и протекает тяжелее; дети выделяют вирус в течение 10–14 дней и более; часто возникают осложнения, требующие госпитализации и более дорогостоящего и длительного лечения. У детей 6–12 мес. частота госпитализации почти в 6 раз выше

в сравнении с детьми 2–4 лет и в 12 раз выше, чем у детей 5–17 лет [4, 5, 6].

Отчасти искажение статистики и соотношения гриппа и ОРВИ может быть связано с особенностями статистического учета основных диагнозов: необходимость в кодировке как гриппозной инфекции, так и пневмонии, не вызывает сомнений, но в случае развития или ведущей в клинической картине пневмонии, учитывается только воспаление легких, несмотря на то, что исходно клинический случай мог быть связан с гриппом, хотя, патогенетически первичная вирусная (летальная) интерстициальная пневмония является не осложнением, а проявлением данной инфекции.

Этиологическую структуру ОРВИ составляют более 300 возбудителей преимущественной вирусной природы, среди которых имеются известные, возвращающиеся и новые инфекции, сохраняющие свою актуальность: вирусы грип-

па, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, риносинцитиальные вирусы, бокавирусы, метапневмовирусы, коронавирусы, ротавирусы, энтеровирусы, герпесвирусы и др. Для большинства патогенов характерны пневмотропность, способность передаваться не только воздушно-капельным путем (контактно-бытовой, фекально-оральный с водными и пищевыми способами передачи, а также аутоинокуляция) [7].

Особое место занимают вирусы гриппа, способные вызывать развитие летальной (первичной) пневмонии. Летальность при высокопатогенном птичьим гриппе за период с 2003 по 2015 гг. сохраняется на уровне более 50,0% [8, 9].

Соотношение и циркуляция различных вирусов – это динамичный процесс, зависящий от времени года, особенностей циркуляции штаммов вирусов в конкретном регионе и особенностей эволюции самих вирусов. Так, в 2015-2016 гг среди вирусов гриппа преобладал вирус А(H1N1) pdm09 (85%), уже в 2017 г преобладает А(H3N2).

К механизмам естественной резистентности и противовирусной защиты относятся целостность эпителия слизистых оболочек дыхательных путей, система интерферонов (ИФН) – ранние I типа – ИФН-альфа (лейкоцитарный, продуцируется лейкоцитами и клетками врожденной иммунной системы) и ИФН-бета (фибробластный), поздние ИФН II типа (ИФН-гамма, иммунный или адоптивный ИФН, продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, NK-, NKT-лимфоцитами) и ИФН III типа ИФН γ 1, ИФН γ 2, ИФН γ 3 (IL-28A, IL-28B, IL-29) – факторы универсальной защиты от вирусных инфекций. В настоящее время лейкоцитарные ИФН практически не применяются в клинической практике.

У детей окончательное становление дыхательной системы происходит к 15 годам и система естественной резистентности

(врожденный иммунитет) и приобретенный (адоптивный) иммунитет формируются несколько позднее, в ряде случаев с опозданием (медленный старт иммунной системы), имеется недостаточность противоинфекционного Th1-иммунного ответа, крайне важного в защите от большинства респираторных вирусных инфекций. Транзиторная конституциональная, физиологическая или длительная патологическая недостаточность иммунитета характеризуются низким потенциалом базальной продукции интерферонов и индуцированной в ответ на вирусные инфекции, что является одним из факторов, определяющим дальнейшую судьбу взаимодействия микроорганизма или вируса и макроорганизма.

Дети чаще имеют эпизоды респираторных инфекций – в среднем 6–8 раз в год и составляют до 72,5% среди всех пациентов с ОРВИ и гриппом [3].

Нестойкий иммунный ответ, отсутствие перекрестного иммунитета, циркуляция устойчивой микрофлоры, мутация патогенов, генетические и соматические факторы вместе и по отдельности создают основу частых респираторных (интеркуррентных) инфекций, которые оказывают негативное влияние на психоэмоциональное состояние детей, способствуют задержке физического развития, формированию хронической патологии, возникновению иммунной дисфункции [10, 11].

Принципиальная целесообразность применения противовирусных средств в лечении ОРВИ и гриппа не вызывает сомнений, однако дефицит эффективных химиопрепаратов приводит к дискуссии по этому вопросу в конкретных клинических ситуациях [12].

Принципы терапии гриппа и ОРВИ включают применение этиотропных препаратов, топических интерферонов и индукторов интерферонов. При этом макси-

мальный уровень доказательности сохраняют этиотропные препараты, среди которых особое место занимают препараты «золотого ряда» при гриппе – ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, разрешенный в РФ с 1 года и занамивир, разрешенный в РФ с 5 лет), ингибиторы фузии (энисамия йодид, умифеновир), индукторы противовирусных белков, синтеза РНК и блокаторы NS1 белка вирусов гриппа (имидазоллэтанамида пентадиновой кислоты). По классификации ВОЗ блокаторы ионного канала, M2 белка вирусов гриппа – производные адамантана (ремантадин) являются резервными и не рекомендованы для широкого применения в клинической практике вследствие распространения устойчивости 98–100% штаммов вирусов гриппа [13, 14].

Вследствие того, что у детей с рождения и до 3–6 лет существенно ограничен перечень препаратов, кроме ингибиторов нейраминидазы, к которым также растет устойчивость вирусов гриппа, разрешены и широко распространены в России и странах СНГ препараты интерферонов и некоторые индукторы интерферонов. В настоящее время активно используются для фармакотерапии биотехнологические препараты ИФН, полученные методом генной инженерии.

В этих условиях именно «палочкой-выручалочкой» представляются препараты на основе рекомбинантного интерферона α (ИФН α) – ключевого природного медиатора врожденного ответа против РНК- и ДНК-содержащих вирусов различных таксономических групп.

Преимуществами препаратов ИФН являются их универсальный механизм противовирусного действия на уровне начала трансляции, т.е. синтеза вирусспецифических белков (что позволяет применять препараты даже при наличии резистентных штаммов вирусов), а также дополнительное антипролиферативное, противо-

воспалительное, иммуномодулирующее и умеренное антибактериальное действие [15, 16, 17].

ИФН изменяют топографию клеточной мембраны, что препятствует фиксации вируса и пенетрации его в ядро клетки, способствует формированию неблагоприятных условий для репликации вирусов [18].

ИФН I и III типов обладают плейотропным виростатическим действием, индуцируя экспрессию более чем 300 ИФН-стимулируемых генов, продукты которых блокируют репликацию вирусов на всех ее ключевых стадиях. Если в отношении респираторно-синцитиального вируса (РСВ) протективные эффекты ИФН I и III типов в целом сопоставимы, то в защите от вирусов гриппа, метапневмовирусов, коронавируса, герпесвирусов и ряда других респираторных вирусов ИФН I типа играют большую роль [19].

Накоплен огромный опыт применения назальных и ректальных форм ИФНа при ОРВИ и гриппе. Доказана эффективность препаратов ИФН при различных ОРВИ и гриппе, включая SARS, вирусы высокопатогенного гриппа H5N1.

Вместе с тем, перед практикующими врачами и учеными стоит целый ряд дискуссионных вопросов, препятствующих консенсусу по многим аспектам эффективности/безопасности этих форм ИФНа [12].

Биодоступность и судьба ИФН-альфа при интраназальном и ректальном введении. Биодоступность и клеточные мишени фармакологических эффектов топических форм ИФНа в целом дискуссии не вызывают. Назальные и другие топические формы ИФН вводятся непосредственно в места первичного проникновения вирусов в верхних отделах дыхательных путей (во многих ситуациях это и основная арена первичного инфекционного процесса, за исключением высокопатогенного гриппа и неко-

торых других вирусов с прямыми пневмотропными свойствами) и действуют на соответствующие рецепторы эпителиальных и других клеток этого биотопа. Следует отметить, что ИФН при интраназальном введении в следовых количествах все-таки попадают в системную циркуляцию и достигают ЦНС, но это не отражается отрицательно на состоянии здоровья детей, в том числе при многократном применении.

Несмотря на это применение назальных форм интерферонов целесообразно по причине того, что основной механизм передачи гриппа и ОРИ, – воздушно-капельный и органы мишени – эпителиальные клетки респираторного тракта, при этом от состояния мукозального иммунитета дыхательных путей существенным образом зависит скорость проникновения возбудителей, инкубационный период инфекций, а также способность запускать патологический инфекционный процесс.

В поддержку целесообразности применения ИФНа при респираторных инфекциях приводятся два факта. Во-первых, при тяжелом течении гриппа и некоторых других ОРВИ наблюдается виремия, что диктует необходимость стимуляции противовирусного ответа не только на доступных для топических лекарственных форм эпителиальных поверхностях, но и во внутренней среде организма. Во-вторых, для ИФН I типа, в отличие от ИФН III типа и многих других цитокинов, характерны не только паракринные эффекты (в рассматриваемой ситуации – по защите эпителиоцитов и других клеток слизистых оболочек от вирусов), но и эндокриноподобное системное противовирусное действие [12], что безопасно в рекомендуемых для лечения дозировках интерферонов.

Целесообразность применения ИФНа при гриппе и ОРВИ, если вирусы сами являются естественными индукторами интерферонов. Безусловно, ви-

русы являются природными стимуляторами продукции ИФН I и III типов. Однако в ходе эволюционной «гонки вооружений» с совершенствующимся иммунным ответом вирусы «научились» подавлять ключевые врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН I и III типов [12], также у возбудителей респираторных инфекций открыты механизмы эвазии, позволяющие ускользать от иммунного ответа [20]. Детально описаны основные молекулярные события, за счет которых риносинцитиальный вирус, вирус парагриппа, метапневмовирус и некоторые другие респираторные вирусы блокируют выработку ИФН I и III типов и индуцированные ими противовирусные сигналы. Вышесказанное говорит о необходимости коррекции вызванных вирусами расстройств врожденной защиты, в частности дефектов системы ИФН, что может быть достигнуто за счет своевременного применения топических назальных форм ИФНа.

Каковы оптимальные дозировки ИФН-альфа при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ? Имеются ли преимущества новой формулы ИФН-альфа? Считается, что оптимальные терапевтические дозировки для ИФН альфа находятся в диапазоне от 10 000 до 250 000 МЕ/мл в зависимости от нозоформы, тяжести течения и возраста пациента, что учитывается для выбора эффективной фармакотерапии ИФН-альфа [18].

Применение назальной формы ИФН-альфа2b позволяет в 50–70 раз уменьшить выделение вирусов у заболевших детей. В частности, дозировка 100 000 МЕ/мл удобна тем, что позволяет повысить комплаентность пациентов, т.к. в отличие от других препаратов топических ИФН, возможно более редкое применение препарата без уменьшения его эффективности как в режиме постконтактной профи-

лактики, для сезонной профилактики и при лечении гриппа и ОРВИ. Появление формулы ИФН-альфа2b, дополненной включением гипромелозы тщательно изучено [20, 21, 22] и позволяет отдельно выделить преимущества такой комбинации: дополнительный барьер и фиксация препарата на слизистой оболочке полости носа, что удлиняет действие препарата.

Более того, флакон препарата с такой комбинацией содержит в каждой капле одинаковую концентрацию ИФН-альфа2b, что важно для точного дозирования и особенно в практике лечения детей. Проведенные в 2014 г. В.Н. Буряк исследования клинической эффективности ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой (в сравнении с режимом терапии, при котором отсутствовала данная комбинация) в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького показали быстрое начало действия (через 5–10 мин.), достоверно более быструю нормализацию температуры тела на 4 день, исчезновение кашля на 6 сутки, прекращение ринита на 4 сутки, исчезновение выраженной гиперемии задней стенки глотки на 5 сутки, а также более быстрое восстановление аппетита, исчезновение назальной блокады, более быстрое сокращение выделений патологического секрета, исчезновение утомляемости, слабости, сонливости у детей первых 3-х лет жизни. Примечательным было также отсутствие лимфоцитоза после проведенной терапии ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой. Также было показано, что применение данной комбинации ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой уменьшает в среднем на 3 дня использование сосудосуживающих капель для носа.

В настоящее время данная комбинация ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой разрешена у детей с 1 месяца жизни.

Также исследование эффективности ИФН-альфа2b для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей раннего возраста (n=80) проводилось в Национальном медицинском университете им. А.А. Богомольца в 2008 г. и было показано более легкое течение при повторных эпизодах респираторных инфекций, а также снижение заболеваемости среди детей в 2,7 раза по сравнению с детьми, которые не получали данную терапию. При появлении первых симптомов изученная комбинация позволяет избежать последующего развития заболевания в 80% случаях.

Третье клинико-эпидемиологическое исследование проводилось в декабре 2016 г. и январе 2017 г. у 80 детей в возрасте от года до 6 лет с клиническим диагнозом ОРВИ тяжелого течения, получавших стационарное лечение в профильных отделениях Республиканской клинической инфекционной больницы. В комплексную терапию пациентов основной группы (n=40) был включен ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой, который принимали в первые 48 ч от момента появления симптомов ОРВИ в зависимости от возраста по 1–2 капли в каждую ноздрю до 4–5 раз в день, на протяжении 2–4 дней. Среди заболевших были дети преимущественно в возрасте до 1 года (52,5–62,5%) и дети от 1 года до 3-х лет (32,5–35%). В основной группе осложнение ОРВИ в виде вирусно-бактериальной пневмонии было выявлено в 47,5% детей, а в контрольной группе в 90% случаев. Следует отметить, что дети контрольной группы с пневмонией, признаками синдрома крупа, ДВС-синдрома, дыхательной недостаточностью и суперинфекции (40,0% случаев) лечение получили в отделении реанимации и интенсивной терапии. Дети обеих групп на догоспитальном этапе получали антибактериальную терапию (22,5–25,0%). В то же время ни

один ребенок основной группы не был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. У пациентов контрольной группы достоверно дольше (p<0,05) была длительность температуры, симптомы интоксикации, длительность антибиотикотерапии, инфузионной терапии и пребывания в стационаре [22].

Результаты исследования в Республиканской клинической инфекционной больнице согласуются с данными, полученными при лечении 118 детей с ОРВИ в возрасте от 6 мес. до 14 лет (преимущественно 1–7 лет) в Республике Казахстан в 2016 г. на базе городской детской поликлиники №3 (в настоящее время поликлиника №31) Департамента здравоохранения г. Алматы. Были отмечены быстрая нормализация температуры тела и сокращение длительности катаральных явлений, что позволило уменьшить лекарственную нагрузку у детей и не назначать дополнительно жаропонижающие и муколитические препараты, уменьшилась потребность в антибиотиках [17].

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости комбинации ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой. Нежелательных и серьезных нежелательных побочных явлений и осложнений не зарегистрировано. Особенность комбинации ИФН-альфа2b в сочетании с гипромелозой состоит в том, что это уникальная формула, не имеющая аналогов по составу и дозировке действующего вещества. Наличие широкого спектра противовирусной активности, включая штаммы высокопатогенного гриппа, риновирусы, вирусы парагриппа, РС-вирусы, герпесвирусы человека и др. позволяет с успехом использовать данную комбинацию как для профилактики, так и для лечения гриппа и ОРВИ у детей из групп риска и у всех детей младших возрастных групп, не получивших вовремя иммуниза-

назоферон

лечение и профилактика гриппа и ОРВИ!



назоферон

- **рекомбинантный интерферон альфа-2b** для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с 1-го месяца жизни (капли)
- необходимая дозировка для лечения – 100 000 МЕ/мл
- обладает противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием



Капли с 1-го
месяца жизни



Спрей с
1-го года жизни

Фармак

Краткая инструкция по применению препарата **назоферон**

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

Интерферон альфа - 2 b.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Спрей назальный 100000 МЕ/мл, 5мл.

Капли назальные 100000 МЕ/мл, 5мл.

СОСТАВ:

1 мл препарата содержит:

активное вещество - интерферона альфа-2 b рекомбинантного человеческого не менее 100000 МЕ,

вспомогательные вещества: триметамол, триметамола гидрохлорид, гипромелоза, динатрия эдетат, лизина гидрохлорид, калия хлорид, метилпарагидроксibenзоат, вода для инъекций.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

профилактика и лечение ОРВИ, простудных заболеваний:

- у детей от 1 года и взрослых(спрей); у детей от 1 месяца и взрослых(капли);
- у пациентов, часто и длительно болеющих заболеваниями верхних дыхательных путей;
- при контакте с больными ОРВИ;
- при сезонном повышении заболеваемости в организованных коллективах (детских и взрослых), среди контингентов «риска» – медицинских работников, учителей и др., особенно в период эпидемии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Возраст	Профилактика		Лечение
	При контакте с больными, при переохлаждении	При сезонном повышении заболеваемости	
Детям с 1 месяца и до 1 года (капли)	по 1 капле 2 раза в день в каждый носовой ход 5-7 дней	по 1 капле однократно утром в каждый носовой ход с интервалом через 1-2 дня	по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день
Детям от 1 до 3 лет	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 2 раза в день 5-7 дней	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход однократно утром с интервалом через 1-2 дня	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 3-4 раза в день
Детям от 3 до 14 лет	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 2 раза в день 5-7 дней	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход однократно утром с интервалом через 1-2 дня	по 2 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 4-5 раз в день
Взрослым	по 3 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 2 раза в день 5-7 дней	по 3 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход однократно утром с интервалом через 1-2 дня	по 3 капли (спрей-дозы) в каждый носовой ход 5-6 раз в день

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 (727) 267-63-73, e-mail: a.liadobruk@gmail.com

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению!

РК-БП-5N⁰020645 Назоферон спрей назальный по 5 мл во флаконе (интерферон альфа-2b).

Дата регистрации: 18.06.2014 г. Дата истечения: 18.06.2019 г.

РК-БП-5N⁰020632 Назоферон капли назальные по 5 мл во флаконе (интерферон альфа-2b).

Дата регистрации: 11.06.2014 г. Дата истечения: 11.06.2019 г.

СХЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАПЕЛЬ НАЗАЛЬНЫХ



Использовать флакон только перевернутым, дозирующим устройством вниз

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

в единичных случаях:

- сыпь на коже;
- сухость слизистых носовых ходов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b и другим компонентам, входящим в состав препарата;
- тяжелые формы аллергических заболеваний в анамнезе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Применение в педиатрии:

препарат применяют детям от 1 месяца – капли, от 1-го года - спрей.

Применение в период беременности и лактации:

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: без рецепта.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ПАО "Фармак" Украина



www.farmak.kz

цию вакцинами от гриппа, у часто болеющих детей с рождения без развития устойчивости возбудителя и системных побочных эффектов, в том числе для профилактики осложнений. Результаты клинических исследований подтверждают высокую терапевтическую эффективность и безопасность препарата «Назоферон» (интерферон альфа-2b с гипромелозой), произ-

водства ОАО «Фармак» (Украина) в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей.

Ограниченный перечень препаратов у детей младшего возраста, случаи полипрагмазии, а также неэффективность ряда препаратов при гриппе и ОРВИ требуют от профессионального сообщества при подготовке клинических рекомендаций регулярных пересмо-

тров алгоритмов диагностики и лечения, оптимизации лечения у детей младших возрастных групп с учетом результатов как современных клинических исследований, в том числе пострегистрационных, так и новых данных референс-центров по чувствительности штаммов возбудителей к противовирусным препаратам и наличия популяционного иммунитета. ■

Список литературы

1. Кузнецова М.А. Современные средства профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – №3. – С. 803–812.
2. <http://www.who.int/immunization/sage/en>
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ в 2016 году».
4. Loughlin J., Poullos N., Napalkov P. et al. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics*. – 2003; 21 (4): 273–283.
5. Izurieta A. et al. 2000; Nair H. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis.
6. *The Lancet*. – 2011; 378: 1917–1930.
7. Викулов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста. *Consilium Medicum*. – 2015; 17 (11): 35–41.
8. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций, 2012.
9. Сологуб Т.В. и соавт. Грипп. – Москва, 2017.
10. O'Brien M.A., Uyeki T.M., Shay D.K. et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*. – 2004; 113 (3 Pt. 1): 585–593.
11. Калюжин О.В. Ректальные и назальные формы интерферона альфа при ОРВИ: поиск ответов на дискуссионные вопросы. *Аллергология и иммунология*. – 2017. – Т. 18. – №1. – С. 21–24.
12. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: Гэотар-Медиа, 2005.
13. Грипп. Клинические рекомендации ННОИ, 2017.
14. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
15. Calfee D.P., Hayden F.G. New approaches to influenza chemotherapy: neuraminidase inhibitors // *Drugs*. – 1998. – Vol. 56. – P. 537–553.
16. Коровина Н.А., Зайцева О.В., Паршина О.В. и др. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей // *Лечащий врач*. – 2011. – №8. – С. 116–119.
17. Орынбасарова К.К., Сагидуллина Л.С., Ксетаева Г.К. и соавт. Оптимизация лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Вестник КазНМУ*. – 2016. – №2. – С. 61–64.
18. Hermant P., Michiels T. Interferon-λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications // *J. Innate Immun*. – 2014. – Vol. 6. – P. 563–574.
19. Van de Sandt C.E., Kreijtz J.H.C.M., Rimmelzwaan G.F. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses // *Viruses*. – 2012. – Vol. 4. – №9. – P. 1438–1476.
20. Крамарев С.А. Лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей // *Рациональная фармакотерапия*. – 2008. – №3/2. – С. 24–28.
21. Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю.А. и др. Интерферонотерапия при ОРВИ у детей // *Здоров'я України*. – 2011. – Тематический номер. – С. 72–73.
22. Сопубекова А.У., Эсенбек К.Ж., Беделбаев М.К., Кадырова Р.М. Эффективность применения препарата «НАЗОФЕРОН» для лечения гриппа и ОРВИ у детей. *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. Проблемы педиатрии*. – 2017. – №2. – С. 119–122.

Долобене гель: комплексная терапия болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательной системы



З.В. Супрун – д.м.н., профессор

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем на сегодняшний день является проблема болевых ощущений, связанных с заболеваниями нервно-мышечного и опорно-двигательного аппарата. Боль всегда нарушает обычный ритм жизни, вызывает ограничение движений и проблемы с функционированием различных органов и систем, а также тягостные переживания как у самого пациента, так и его ближайшего окружения. Так ли важна и актуальна проблема боли и поиск средств ее лечения и предупреждения?

Во всем мире боль (алгия) – острая или хроническая – является главной и наиболее частой причиной обращаемости пациентов к врачу и последующего назначения лекарственных препаратов. По мнению экспертов ВОЗ, с болью связаны 90% всех заболеваний, каждый пятый трудоспособный человек страдает от нее и в связи с этим от 11,3 до 40% населения обращается к врачам. Пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью, чем остальные люди. Боль всегда субъективна, и ее восприятие зависит от интенсивности, характера и локализации повреждения, от природы повреждающего фактора, от обстоятельств, при которых произошло повреждение, от психологического состояния человека, его индивидуального жизненного опыта и социального статуса. Исследования, проведенные среди 13 777 жителей США в возрасте старше 50 лет, показали, что умеренные и выраженные боли испытывали 28% опрошенных, причем 17% имели ограничение повседневной активности вследствие боли. Так, острая боль в спине той

или иной интенсивности в течение жизни хотя бы однократно отмечается практически у каждого человека, у 15–20% людей она трансформируется в длительную (до 2 мес.), а у 8–10% – в хроническую боль, что служит причиной продолжительной нетрудоспособности [2].

Основой возникновения болей опорно-двигательной системы является сложный комплекс дегенеративных изменений, которые происходят в суставах и рядом расположенных мягких тканях – мышцах, сухожилиях и связках, при этом патологические изменения могут проявляться как артроз или артрит, бурсит, тендинит или тендовагинит. Возникновению и прогрессированию болей в спине способствуют избыточные физические нагрузки или их полное отсутствие, генетическая предрасположенность, избыточная масса тела и ряд других факторов наследственного и средового характера [3].

Пусковым моментом боли при заболеваниях опорно-двигательной системы являются дегенеративно-дистрофические изменения в отдельных участках (микрореломы,

растяжение рецепторов, диспозиция, спазм) или в значительных зонах с присоединением воспалительных процессов. С возрастом позвоночник становится все более предрасположенным к повреждению, даже в отсутствие большой нагрузки, из-за нарастания в нем дегенеративных изменений. Эти же дегенеративные изменения – причина хронической боли в спине у пожилых людей. Среди пожилых людей от боли в спине и шее чаще страдают женщины, что, возможно, связано с большей распространенностью у них остеопороза позвоночника. Причиной развития остеопороза у слабого пола являются гормональные изменения, которые происходят во время климактерического периода. Хроническая боль (длительностью более 1 года) не признает половых различий и с одинаковой частотой регистрируется как у женщин, так и у мужчин. Однако стоит отметить, что болезнь спины – не только удел пожилых людей: в последнее время она нередко становится спутником тех, кто еще не достиг 25-летнего возраста. Не стоит забывать, что причиной

плохой работы позвоночника также может стать стресс. Эмоциональное расстройство вызывает спазмы мышц спины. Так появляется боль, которая начинает мешать и раздражать. В результате получается замкнутый круг: от боли появляется стресс, повышающий напряженность мышц спины, возникает страх нормального движения, что в свою очередь заставляет мышцы спины сжиматься и делает их слабыми. Вскоре порочный круг порождает хроническую боль в спине, и она начинает жить отдельной жизнью [4].

Известно, что в зависимости от клинической характеристики боль разделяется на соматическую и висцеральную. Соматическая боль вызывается раздражением болевых рецепторов в костях, суставах и коже. В случае висцеральных болевых ощущений различные патологические механизмы (механические повреждения, воспаление, рентгеновское облучение, токсичные вещества) раздражают болевые рецепторы в тканях внутренних органов. Эти различия между висцеральной и соматической болью не всегда четко выражены, при этом разные модели боли могут включать в себя несколько механизмов.

При этом в живом организме постоянно взаимодействуют две системы: болевая (ноцицептивная) и антиболевая (антиноцицептивная). Аллогены (иначе «гуморальные продукты боли») являются биохимическими транзиттерами болевого восприятия, к ним относятся серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландин, кинин, брадикинин, аденозин, возбуждающие аминокислоты, субстанция P (пептиды), лейкотриены и т.д. Как пчелы из потревоженного улья, аллогены с периферии устремляются мощным потоком импульсов по афферентным путям в вышестоящие нервные структуры. При этом формируется так называемый синдром системного воспалительного ответа (SIRS) и все указанные «продукты боли» выступают не только как аллогены, но и как маркеры первичного воспалительного ответа. Так, повышение чувствительности (сенсбилизация) болевых рецепторов или ноцицепторов воз-

Действие Долобене гель:

- 1 Местное обезболивающее, противовоспалительное и противоотечное действие
- 2 Противовоспалительное и антитромботическое действие
- 3 Способствует регенерации поврежденных участков кожи



никает в результате действия медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, лейкотриены, ацетилхолин, простагландины) в зоне повреждения, а после сенсбилизации стимулы низкой интенсивности начинают восприниматься как болевые. Ноцицептивные раздражения модулируются в задних рогах спинного мозга, передаются по восходящей системе боли в ядра таламуса, гипоталамуса, лимбической системе и к чувствительной коре, где осуществляется их обработка и включается не менее сложная система ответного реагирования в виде нисходящей антиноцицептивной системы. Ее формируют кора, подкорковые структуры и нейротрансмиттеры нисходящей системы (моноамины, включающие аминокислоты (глицин), катехоламины, серотонин, а также эндорфины, энкефалины). Головной мозг играет ключевую роль в формировании боли и реагирует на острую боль включением антиноцицептивной системы.

Механизмы боли разнообразны и помимо ноцицептивного включают в себя также нейропатическую и психогенную боль и их сочетания. С учетом патофизиологических предпосылок возникновения боли становится очевидным, что в медицине пока нет универсального метода для устранения боли, каждый метод обезболивания или фармакологический препарат способен оказывать влияние лишь на те или иные звенья проводящей системы.

Частым средством для купирования болей в спине являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [3]. НПВП способны подавлять воспаление, сни-

жать температуру тела и уменьшать интенсивность болей [1]. Однако серьезной проблемой, ограничивающей применение НПВП, является риск развития класс-специфических осложнений, среди которых наибольшее значение имеет поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия) и сердечно-сосудистые осложнения (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, тромбоемболические осложнения – инфаркт миокарда, ишемический инсульт) [8].

Учитывая частые осложнения от использования НПВП важным является поиск альтернативных обезболивающих средств. Оригинальным решением в области разработки лекарственных форм для лечения болевых ощущений, связанных с заболеваниями нервно-мышечного и опорно-двигательного аппарата является возможность комбинированного действия, при этом одним из путей достижения оптимального эффекта является подбор лекарственной формы для локального применения непосредственно на кожу в проблемном месте, то есть трансдермально. Терапевтические требования к препаратам с трансдермальным действием включают их способность создавать достаточно высокую концентрацию активного вещества в поврежденных тканях. Одним из таких препаратов является Долобене гель, который занимает особое место в терапии боли в спине из-за специфического воздействия на микроциркуляторное русло. В состав Долобене гель входят 3 компонента: диметилсульфоксид, гепарин и декспантенол (100 г геля содержит 15,0 г диметилсульфок-

DLBN-KZ-00021

сида, 50 000 МЕ гепарин натрия, 2,5 г декспантенола), которые дополняют и усиливают действие друг друга, обеспечивая комплексное действие препарата на основные звенья развития боли и воспаления. Долобене гель производства компании «Меркле ГмбХ», Германия (Владелец регистрационного удостоверения «ратиофарм ГмбХ», Германия) обладает противовоспалительным, антиэкссудативным, анальгетическим, а также антитромботическим и улучшающим регенерацию тканей действием именно за счет оптимально подобранного комплекса действующих веществ.

Пристального внимания заслуживают особые свойства одного из компонентов Долобене гель – эффективного трансдермального проводника диметилсульфоксида (ДМСО). Известно, что диметилсульфоксид почти полностью всасывается через кожу, в результате чего обеспечивает противовоспалительный и другие эффекты благодаря выборочно высокой концентрации в мышцах и синовиальных мембранах.

Противовоспалительное действие диметилсульфоксида включает инактивацию свободных радикалов, стабилизацию лизосомальных мембран и торможение миграции нейтрофилов. Во время исследований *in vitro* было показано, что при повышении концентрации свободных радикалов происходит полное истощение запасов ДМСО и поэтому его можно рассматривать как специфическую ловушку для свободных радикалов [15]. При этом также было установлено, что за счет этой инактивации свободных радикалов оказывается дополнительное стабилизирующее воздействие на лизосомальные мембраны [6]. Кроме того было доказано, что диметилсульфоксид снижает скорость миграции полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов в очаг воспаления и тормозит пролиферацию фибробластов [7].

Местное обезболивающее действие ДМСО заключается в блокировании ацетилхолиновых рецепторов и снижении ионной проводимости в нервных клетках, что приводит к торможению нервной проводимости. Дополнительным компонентом

анальгетического эффекта является торможение образования ингибиторов воспаления. В различных экспериментах на животных доказано, что диметилсульфоксид вызывает торможение агрегации тромбоцитов, что приводит к снижению тромбоэмболических осложнений. Этот механизм действия диметилсульфоксида способствует нормализации микроциркуляции в сосудах поврежденных тканей [9].

Способность диметилсульфоксида повышать проницаемость для многих веществ можно объяснить обратными структурными изменениями в мембранах на молекулярном уровне и изменением электрического сопротивления кожи. Во время исследования выборочного распределения ДМСО в тканях организма после местного применения в течение 5 дней установлено, что концентрация диметилсульфоксида в синовиальных мембранах, а также мышцах почти в 10 раз выше, чем в крови [10]. Поэтому наличие этого компонента в составе препарата наряду с противовоспалительным действием обеспечивает быстрое проникновение других составляющих Долобене гель через кожу в очаг боли и воспаления. ДМСО служит проводником для гепарина и декспантенола, что повышает эффективность и ускоряет наступление клинического улучшения.

Гепарин усиливает распад гистамина, тирамина и серотонина, вследствие чего при местном применении улучшает микроциркуляцию в обработанном участке кожи. Местное использование гепарина также сопровождается торможением активности фермента гиалуронидазы, который катализирует распад основного вещества в соединительной ткани – гиалуроновой кислоты и поэтому приводит к торможению катаболической фазы воспаления. Таким образом, гепарин осуществляет противовоспалительный эффект и способствует заживлению. Кроме того, гепарин оказывает дозозависимое антитромботическое действие, значительно увеличивая ингибирующее влияние антитромбина III на активацию протромбина и тромбина. Усиление действия гепарина в сочетании с ДМСО

было также продемонстрировано при проведении клинических исследований [13].

Одним из актуальных направлений терапии болей является одно-временное назначение препаратов, содержащих витамины группы В. Частое сочетание ноцицептивного и нейропатического механизмов алгического расстройства требует многофакторного воздействия, что и обеспечивается применением витаминов группы В, которые выполняют в организме многочисленные функции и выступают в роли кофакторов в разнообразных биохимических реакциях. Экспериментальные данные о положительном эффекте витаминов группы В на обмен веществ нейронов, состояние миелиновой оболочки пораженных нервов и корешков, их противоболевой эффект обусловили проведение исследований по применению данных препаратов при лечении пациентов с болями в спине, в том числе с корешковым синдромом [16]. Результаты исследований подтвердили, что витамины группы В оказывают несомненное влияние на ноцицептивную и нейропатическую боль [12] и поэтому они назначаются для лечения различных болевых синдромов, для профилактики хронизации и рецидивов боли [5].

Декспантенол – предшественник витамина В₅, который в коже превращается в пантотеновую кислоту. Пантотеновая кислота, которая входит в состав кофермента А, во всех тканях поступает в различные реакции образования и распада и способствует прохождению процессов регенерации при заживлении ран и эпителизации. Таким образом, декспантенол способствует заживлению поврежденных тканей, а также улучшает переносимость ДМСО, что подтверждено данными клинических исследований.

Комбинация диметилсульфоксида и гепарина потенцирует действие друг друга в таких двух направлениях, как:

- ❖ противовоспалительное;
- ❖ торможение тромбообразования и улучшение микроциркуляции (важного компонента воспаления).

Поэтому применение ДМСО в сочетании с гепарином оказалось более эффективным способом лечения варикозного расширения вен и тромбозов, чем использование только одного гепарина.

Долобене гель можно рекомендовать при очень широком круге заболеваний, таких как:

- ❖ гематомы и воспаления мягких тканей, мышц, сухожилий, сухожильных влагалищ, связок после ушибов, сдавливаний, травм;
- ❖ невралгии;
- ❖ травмы суставов с растяжением или разрывом связок;
- ❖ плече-лопаточный периартрит, эпикондилит плеча («локоть теннисиста»), тендиниты (воспаления сухожилий), тендовагиниты (воспаления сухожильных влагалищ), бурситы (воспаления слизистой сумки суставов);
- ❖ артриты, деформирующий остеоартрит (при наличии поражения периартикулярных тканей);
- ❖ поверхностные тромбозы, трофические язвы на фоне хронической венозной недостаточности.

Применять Долобене гель легко и просто. Его наносят тонким, поверхностным слоем на поврежденную область или вокруг нее (например, столбик геля длиной 3 см наносят на область, размер которой соответствует проекции коленного сустава) и равномерно распределяют по поверхности кожи легкими втирающими движениями. Перед нанесением геля нужно тщательно очистить кожу от грязи, косметики, других лекарственных средств и химических веществ. На поврежденную кожу, открытые раны и слизистые гель наносить не следует – попадание препарата на открытые раны вызывает болевую реакцию, т.к. гель содержит спирт (изопропанол). При травматических повреждениях рекомендуется вначале принять меры первой помощи (местное охлаждение и иммобилизация) и обратиться к врачу. По окончании острого периода можно начинать использование Долобене

негель. При использовании повязок необходимо после нанесения геля подождать несколько минут, чтобы основная масса геля всосалась и спирт (изопропанол) испарился. Особенно важно это в тех случаях, когда применяется повязка, плохо проницаемая для воздуха. Процедуру обычно повторяют 2–4 раза в сутки в течение 7–10 дней или до исчезновения таких симптомов заболевания, как боль, припухлость, отек, воспаление. Гель быстро впитывается, не оставляет следов на теле и одежде, а также (что может быть приятным аргументом для женской части пациентов в пользу выбора именно Долобене гель) приятно пахнет розмарином и горной сосной.

Еще одно преимущество Долобене гель – возможность применения препарата при самых разных заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Например, при воспалениях суставов Долобене гель справляется с болью и воспалением, может использоваться как контактный гель при проведении физиотерапевтических процедур, таких как ионо- и фонофорез, при травмах не только уменьшает боль и воспаление, но и помогает быстро устранить гематомы и отеки. Содержащийся в препарате Долобене гель гепарин по отношению к рН кожи выступает в качестве аниона, поэтому нанесение препарата под катод способствует повышенному проникновению гепарина в пораженную область, а диметилсульфоксид проявляет синергическое действие с эффектом электрического тока (обезболивание, уменьшение местного отека). При фонофорезе препарат за счет своих хороших контактных свойств и содержания активных веществ дополняет физиотерапевтическое действие ультразвуковых волн.

В отличие от многих противовоспалительных средств местного действия, Долобене гель разрешен к применению у детей с возраста 5 лет, что позволяет рекомендовать его чрезвычайно широкому кругу потребителей. Однако стоит помнить, что нанесение диметилсульфоксида может привести к развитию фотосенсиби-

зации, поэтому при применении Долобене гель следует воздерживаться от загара и посещения солярия, а при появлении реакций гиперчувствительности применение препарата следует прекратить.

Одно из главных преимуществ Долобене гель – быстрота наступления эффекта, которая достигается за счет нескольких факторов. Во-первых, как уже было отмечено ранее, если одновременно воздействовать на разные звенья патологического процесса – на воспаление, отечность и боль – то боль отступает быстрее. Во-вторых, наличие в составе препарата специального проводника ДМСО, который доставляет активные вещества вглубь тканей, обеспечивает более быстрый и сильный эффект по сравнению с лекарственными препаратами, в составе которых такого проводника нет. И, наконец, в-третьих, определенную роль в ускорении проникновения действующих веществ в ткани играет оптимальная форма выпуска препарата – гель.

В комплексном лечении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата широко используются физиотерапевтические методы, в том числе ультразвук, магнитные поля, оптическое излучение видимого и инфракрасного диапазонов.

В целом физиотерапевтические методики широко применяются в мировой медицинской практике для лечения острых и хронических заболеваний, а также в программах реабилитации. Физиотерапия позволяет повысить эффективность медикаментозного лечения, снизить необходимость приема лекарственных препаратов. Физиопроцедуры (электрофорез, магнитотерапия и др.) оказывают общеукрепляющее действие на организм, способствуют естественному восстановлению иммунитета, возвращают тонус мышцам и снимают мышечное напряжение, улучшают кровообращение, а также купируют воспаление и другие симптомы заболеваний [11].

Физические факторы часто применяют комплексно в виде сочетания (применение различных факторов одновременно на одну и ту же область тела) или комбинирования (использование физиотерапевтических факторов последовательно либо в разные дни). Одним из новых сочетанных физиотерапевтических методов является фотоманнитотерапия – применение с лечебными и реабилитационными целями магнитных полей и оптического излучения. Обоснованием для введения Долобене гель послужили исследования, подтверждающие, что лечебное действие препарата может быть усилено физическими факторами, обладающими активным противовоспалительным, противоотечным, противоболевым действием, обеспечивающими трансдермальное введение препарата. Например, физиотерапевтический

комплекс (фотоманнитотерапия и ультрафонофорез Долобене гель на область пораженных суставов) способствует повышению эффективности лечения, характеризуется хорошей переносимостью и может быть рекомендован для включения в схемы лечения пациентов с остеоартрозом (гонартрозом), в том числе у детей и у пациентов пожилого возраста. При этом локальная терапия поражений опорно-двигательного аппарата с использованием физиотерапевтического комплекса является весьма эффективным дополнительным методом лечения болевого синдрома [14].

Таким образом, главные преимущества Долобене гель заключаются в обеспечении быстрого комбинированного действия: противовоспалительного, обезболивающего, противоотечного, а также в предупреждении тромбообразования.

Благодаря такой многогранности действия Долобене гель как уникальный комплексный препарат: 1) снижает боль, уменьшая воспаление; 2) устраняет отеки и гематомы; 3) ускоряет процессы заживления поврежденных тканей – и поэтому может быть рекомендован как препарат выбора для локального применения (в том числе совместно с физиотерапевтическими методами лечения) не только при травмах и болях в мышцах и суставах, но и при поверхностных тромбозах для устранения отеков и уменьшения ■

Список литературы

1. Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Салихов И.Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость различных НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом // Лечащий врач. – 2008. – №4. – С. 82–84.
2. Данилов А.Б. Лечение острой боли в спине: витамины группы «В» или НПВП? // РМЖ. Спец. вып. Болевой синдром. – 2010. – С. 35–38.
3. Клименко А.В., Бельская И.В. Особенности лечения вертеброгенных болевых синдромов // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17. – №4. – С. 15–20.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения. – РМЖ. – 2001. – 7–9: 265–270.
5. Строков И.А. Боль в спине: возможности терапии витаминами группы В // РМЖ, Клиническая фармакология. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2010. – №25. – С. 1509–1514.
6. Abok K., Rundquist I., Forsberg B., Brunk U. Dimethylsulfoxide increases the survival and lysosomal stability of mouse peritoneal macrophages exposed to low-LET ionizing radiation and/or ionic iron in culture // Virchows Arch / B Cell Pathol Incl Mol Pathol. – 1984; 46 (4): 307–20.
7. Berliner D.L., Ruhmann A.G. The influence of dimethyl sulfoxide on fibroblastic proliferation // Ann NY Acad Sci. – 1967 Mar 15; 141 (1): 159–64.
8. Bjarnason I. Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 2013. – Vol. 178. – P. 37–42.
9. Dujovny M., Rozario R., Kossovsky N., et al. Antiplatelet effect of dimethyl sulfoxide, barbiturates, and methyl prednisolone // Ann NY Acad Sci. – 1983; 411: 234–44.
10. Gurtovento A.A., Anwar J. Modulating the structure and properties of cell membranes: the molecular mechanism of action of dimethyl sulfoxide // J Phys Chem B. – 2007 Sep 6; 111 (35): 10453–60.
11. Jacob S.W. DMSO: potential usefulness in physical therapy. // Phys Ther. – 1969 May; 49 (5): 470–5. Review.
12. Kopruszinski C.M., Reis R.C., Chichorro J.G. B vitamins relieve neuropathic pain behaviors induced by infraorbital nerve constriction in rats // Life Sci. – 2012. – Vol. 91. – №23–24. – P. 1187–1195.
13. Murav'ev Iu.V., Aliabeva A.P. Effectiveness of heparin with dimethyl sulfoxide in patients with rheumatoid arthritis // Ter Arkh. – 1977; 49 (11): 82–4.
14. Nicolakis P. Pulsed magnetic field therapy for osteoarthritis of the knee—a double-blind sham-controlled trial / P. Nicolakis, J. Kollmitzer, R. Crevenna, C. Bittner, C.B. Erdogmus, J. Nicolakis // Wien Klin Wochenschr. – 2002. – Aug. 30. – Vol. 114 (15–16). – P. 678–684.
15. Parker N.B., Berger E.M., Curtis W.E., et al. Hydrogen peroxide causes dimethylthiourea consumption while hydroxyl radical causes dimethyl sulfoxide consumption in vitro // J. Free Radical in Biol @ Med. – 1985. – 1 (5–6): 415–9.
16. Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L., et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron loss // Pain. – 2005. – Vol. 114. – P. 266–277.

Размещено при поддержке компании Тева

Жарақаттану, гематома, жұмсақ тіндердің қабынуы

Долобене

Ушибы, гематомы, воспаления мягких тканей

5 Балаларға
жастан
бастап
Детям от
лет



3 әсер:

- Қабынуға қарсы
- Ісінуге қарсы
- Ауыруды басатын

3 действия:

- Противовоспалительное
- Противоотечное
- Обезболивающее



Құрамы: натрий гепарині, декслантанол, диметилсульфоксид.

Қолданылуы

Сонгилулардан, басылып қысылудан, жарақаттардан кейінгі гематомалар және жұмсақ тіндердің, бұлшықеттердің, Невралгияда, Байламдар созылуы немесе үзлуі бар бұимдардың жарақатында, Артриттерде.

Қолдану тәсілі мен дозалары

Долобене-гель препараттың терінің зақымданған жерлеріне немесе терінің ауыратын (домбығу, ісіну, қабыну) аймақтың терісіне, тельді тікелей жаралар мен сымдырылған жерлерге тігізбеуге тырыса отырып, жұралал, жеңілдеу қабатпен жағады. 3-4 см гельді, 7-10 күн ішінде, 2-4 рет қайталайды. Егер 10 күн бойы емдегенде айқын жақсару басталмаса, дәрігерге жүгіну қажет.

Жағымсыз әсерлері

Өте жиі. Үлкен тері бөліктеріне жаққан кезде асқазан бұзылыстары, жүрек айну, диарея түрінде асқазан-ішек тарапынан шағымдардың болуы мүмкін. Кейде Жергілікті тері реакциялары.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Гельдің ингредиенттерінің біріне жоғары сезімталдық, бауыр және/немесе бүйрек қызметінің ауыр бұзылулары, Бронх демаліс, жүрек-қантамыр жүйесінің айқын бұзылулары (ауыр стенокардия, миокард инфарктісі), инсульт, айқын байқалған жалпы атеросклероз), жүктілік, лактация кезеңі, 5 жасқа дейінгі балалар.

Препаратты шыршыты қабықтары (көз, мұрын, ауыз), ашық жараларға немесе зақымданған теріге жағуға болмайды (шысыл, суықеленуден немесе күнге қатты күуден кейінгі жай күй операциядан кейінгі жазыла қоймаған тыртықтар).

Дәріханалардан босатылу шарттары:

Рецептсіз.
КР-ДЗ-5№013763 31.12.2013 ж. 31.12.2018 ж. дейін.
23.06.2017 ж. №1298 ҚОРЫТЫНДЫ, DLBN-KZ-00017

Турағы қосымша ақпарат алу үшін препараттар компанияның Тева, туралы хабарлау үшін жағымсыз реакциялар мен наразылықтар саласы бойынша хабарласыңыз: «ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ.с., Әл-Фараби д-лы, 17/1, Нұрлы-Тай 50, 5Б, 6-қабат. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevak@tevapharm.com, Website: www.teva.kz

Состав: гепарин натрия, декслантанол, диметилсульфоксид.

Показания к применению

Гематомы и воспаления мягких тканей, мышц, сухожилий, Невралгии, Травмы суставов с растяжением или разрывом связок, Артриты.

Способ применения и дозы

Препарат Долобене наносит тонким, поверхностным слоем на пораженные участки кожи или на кожу над болезненной областью (припухлость, отечность, воспаление), стараясь избежать нанесения геля непосредственно на раны и ссадины. 3-4 см геля, 2-4 раза в сутки в течение 7-10 дней. В случае, если в течение 10 дней лечения не наступает отчетливого улучшения, необходимо обратиться к врачу.

Побочные действия

Очень часто. При нанесении на большие участки кожи могут возникнуть жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде расстройства желудка, тошноты, диареи. Иногда. Местные кожные реакции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к одному из компонентов геля, тяжелые нарушения функции печени и/или почек, бронхоспастическая астма, выраженные нарушения сердечно-сосудистой системы (тяжелая стенокардия, инфаркт миокарда), инсульт, выраженный общий атеросклероз, беременность, период лактации, детский возраст до 5 лет.

Препарат нельзя наносить на слизистые оболочки (глаза, нос, рот), открытые раны или на поврежденную кожу (например, состояние после облучения или тяжелых солнечных ожогов; свежие послеоперационные рубцы).

Условия отпуска из аптеки:

Без рецепта.
КР-ЛС-5№013763 от 31.12.2013 г. до 31.12.2018 г.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ №1298 от 23.06.2017 г., DLBN-KZ-00017

За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь: ТОО «ратиофарм Қазақстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Әл-Фараби, 17/1, БЦ Нұрлы-Тай, 5Б, 6-этаж. Телефон: (727)3251615, e-mail: info.tevak@tevapharm.com, Website: www.teva.kz

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА НУСҚАУЛЫҚТЫ МҰҚИЯТ ОҚЫП ШЫҒЫҢЫЗ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ

УДК 616.33/.34-008.7-003-02-08-053.2

Газовая колика и флатуленция в детском возрасте: причины возникновения и методы коррекции



О.Ю. Белоусова

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

В статье систематизирована имеющаяся на сегодняшний день медицинская информация, касающаяся вопросов метеоризма и флатуленции, и с учетом сегодняшних реалий обозначены максимально адекватные шаги, необходимые для коррекции этих состояний.

Ключевые слова: метеоризм, флатуленция, симетикон.

O.Yu. Belousova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Flatulent colic and flatulence in childhood: causes and correction methods

This article systemizes present-day medical information relating to issues of bloat and flatulence, and taking into account the current realities, marks the most adequate steps necessary to achieve the correction of these conditions.

Keywords: *bloat, flatulence, simethicone.*

Среди разнообразных жалоб, с которыми педиатру и семейному врачу приходится сталкиваться практически ежедневно, далеко не последнее место занимает группа разнообразных клинических симптомов, каждый из которых так или иначе можно охарактеризовать как характерный для состояния, обычно приписываемого преимущественно детям раннего возраста, – газовой колики. Под газовой коликой понимают приступообразно возникающую абдоминальную боль, не имеющую определенной локализации и чаще носящую так называемый разлитой характер, сопровождающуюся вздутием живота и избыточным скоплением газов в кишечнике. Это состояние действительно является чрезвычайно распространенным в том случае, когда речь идет о новорожденных и детях грудного возраста: причиной повышенного газообразования в первые месяцы жизни в первую очередь являются определенные анатомо-физиоло-

гические особенности, проявляющиеся общей незрелостью пищеварительного тракта и транзитной ферментативной недостаточностью, что приводит к временным нарушениям пищеварения и всасывания. Не секрет, что пищеварительная система новорожденного ребенка непросто адаптируется к внеутробному существованию, и на процессы приспособления к новым условиям влияет огромное количество различных факторов, а болевые импульсы, возникающие при напряжении брюшной кишки и при перерастяжении ее стенки скапливающимися в просвете газами, могут иметь выраженный характер и доставлять ребенку сильное, порой нестерпимое беспокойство. То есть тогда, когда речь идет о новорожденных и детях раннего возраста, мы имеем дело именно с функциональным гастроинтестинальным расстройством, которое, согласно Римским критериям диагностики III, трактуется как Infant Colic – «младенческая

колика», G4, и представляет собой одну из разнообразных комбинаций гастроинтестинальных симптомов без структурных или биохимических нарушений. Однако и в более старшем возрасте – дошкольном, школьном – проблема усиленного газообразования (т.е. метеоризма) и учащения пассажей выхода газов и увеличения их объема (т.е. флатуленции) является, пожалуй, одной из наиболее актуальных в педиатрической практике. 30–40% населения регулярно предъявляют жалобы на повышенное газообразование в кишечнике и вызванный этим газообразованием дискомфорт, а среди страдающих от разнообразных заболеваний желудочно-кишечного тракта это количество достигает 85%, и понимание возможных причин метеоризма дает ключ к успешной терапии этого состояния. Поэтому в данной статье мы постараемся систематизировать имеющуюся на сегодняшний день медицинскую информацию, касающуюся

вопросов метеоризма и флатуленции, и с учетом сегодняшних реалий постараемся обозначить максимально адекватные шаги, необходимые для коррекции этих состояний.

Во-первых, следует определить с тем, носит ли метеоризм органический или функциональный характер. С одной стороны, метеоризм – состояние чрезмерного образования газов в кишечнике, вследствие которого развивается расширение кишечника, ведущее к вздутию живота, появлению боли, дискомфорта и флатуленции (выделению зловонных газов), – является одним из симптомов кишечной диспепсии, и с этой точки зрения его следует рассматривать как типичное проявление функционального расстройства, не сопровождающегося повреждением органов пищеварения [8]. С другой стороны, метеоризм может являться следствием ряда серьезных органических заболеваний органов пищеварительного тракта, быть одним из проявлений хронического панкреатита, экзокринной панкреатической или дисахаридазной недостаточности, симптомом воспалительных заболеваний кишечника. И несмотря на то, что чаще всего причинами повышенного газообразования в кишечнике являются алиментарные факторы – несбалансированный рацион и нарушение режима и характера питания, изменение обмена веществ или ускорение передвижения пищи по кишечнику, сбрасывать со счетов возможное наличие серьезного органического заболевания, безусловно, не приходится.

Во-вторых, для успешной коррекции данного состояния необходимо четкое понимание нормальных механизмов газообразования и причин, потенциально способных вызвать различные отклонения от нормальных процессов, т.е. факторов, приводящих к патологическим сдвигам.

Основным механизмом появления газов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и кишечнике в первую очередь является аэрофагия – заглатывание атмосферного воздуха, что происходит при каждом

глотке, которая является основной причиной отрыжки воздухом [1, 5]. Несмотря на то что аэрофагия – вполне естественный процесс, существует ряд факторов, способных ее усиливать, например, пренебрежение культурой питания, быстрое, торопливое поглощение пищи, плохое ее пережевывание, разговоры во время еды. Также усилению аэрофагии могут способствовать вредные привычки, чрезвычайно распространенные среди подростков, – курение, употребление газированных напитков и жевательной резинки. Если речь идет о детях раннего возраста, то активному заглатыванию воздуха ребенком во время кормления могут способствовать неправильная техника кормления грудью или неправильно подобранный диаметр отверстия в соске, имеющиеся врожденные аномалии и пороки развития зубочелюстной системы (расщепление твердого неба, незаращение верхней губы), болезни лор-органов (такие как хронический аденоидит, аллергический полиноз). Исключением вышеприведенных факторов и своевременное лечение указанных патологий помогают существенно снизить количество проглатываемых газов.

В нормальных физиологических условиях в кишечнике всегда находится определенное количество воздуха и газов – 700–900 мл образуется и выделяется небольшими порциями ежедневно, причем их количество может резко увеличиться вследствие воздействия экзогенных факторов, т.е. при изменении пищевого рациона, в частности при злоупотреблении продуктами, которые либо сами находятся в состоянии брожения (например, квас), либо способны стимулировать бродильные процессы в кишечнике (черный хлеб, бобовые, растительные волокна, виноград, редька, финики, капуста, молоко, некоторые сорта мяса). Этот тип метеоризма условно можно назвать *алиментарным*, т.е. обусловленным исключительно экзогенными пищевыми факторами, и с ним рано или поздно в процессе жизни сталкивается практически каждый ребенок.

К усиленному газообразованию потенциально могут приводить также не только внешние причины, которые при необходимости легко подвергнуть модификации, но и так называемые эндогенные факторы, к которым прежде всего относится нарушение работы собственно самого желудочно-кишечного тракта, механизмов желчеотделения и ферментообразования. Известно, что одной из немаловажных причин появления избыточного скопления газов в кишечнике является их непосредственная выработка микроорганизмами, составляющими кишечный биотоп. По данным некоторых авторов, кишечные газы на 75% являются именно продуктом жизнедеятельности бактерий, заселяющих толстую кишку, при этом основными газами, которые они вырабатывают, являются метан, водород, сероводород, углекислый газ и аммиак. Химический состав газов может варьировать, что во многом оказывает влияние и на скорость их экскреции. Так, в частности, период быстрой экскреции обусловлен высокой концентрацией водорода и углекислого газа. Выделяемые газы в большинстве случаев сопровождаются неприятным запахом, обусловленным наличием большого количества скатола (продукта гниения триптофана) и сероводорода.

При изменении кишечного гомеостаза и нарушениях кишечного биоценоза, характеризующихся снижением бифидумдоминантной и избыточным разрастанием условно-патогенной флоры, происходит нарушение баланса между газопотребляющими и газопroduцирующими бактериями, вследствие чего процессы бродильной и гнилостной диспепсии могут усиливаться, что, в свою очередь, может привести к увеличению количества выделяемых газов (так называемый *дисбиотический* метеоризм). Дисбиотический метеоризм в педиатрической практике распространен очень широко: частые и не всегда обоснованно назначаемые курсы антибиотикотерапии, увлечение пищевыми добавками и препаратами, не имеющими доказательно подтвержденной эф-

фективности, частые кишечные и острые респираторные инфекции, способствующие нарушению кишечного гомеостаза, – все это напрямую или косвенно способствует тому, что по частоте встречаемости дисбиотический метеоризм в настоящее время успешно соперничает даже с чрезвычайно распространенным алиментарным метеоризмом.

Третьей причиной, приводящей к возникновению бродильной диспепсии, может быть синдром избыточного бактериального роста, возникающий в том числе и при нарушении процессов желчеобразования или желчеотделения. Уменьшение эмульгации жиров пищевых масс способствует попаданию в просвет кишечника непереваренных жиров, которые являются питательной средой для многих симбионтных или условно-патогенных микроорганизмов [2, 6]. Практически то же самое происходит и при ферментной недостаточности поджелудочной железы или кишечника, когда непереваренные остатки пищи, также являющиеся благоприятным фактором для избыточного роста микроорганизмов, служат причиной избыточного образования, скопления и выделения кишечных газов. Такой тип метеоризма, возникший в результате недостатка тех или иных пищеварительных ферментов или нарушения выработки желчи, носит характер *дигестивного*, или *пищеварительного*.

Несколько реже, но все-таки приходится сталкиваться с процессами, сопровождающимися замедлением моторно-эвакуаторной функции кишечника [8]. Нарушение двигательной функции кишечника является еще одним эндогенным фактором, косвенно способствующим избыточному газообразованию и вызывающим появление так называемого *динамического* метеоризма. По всей видимости, к разновидности динамического метеоризма можно отнести и метеоризм *неврогенный*, формированию которого способствуют различные нервные расстройства и даже эмоциональные перегрузки. Согласно статистическим данным, как нашим собственным, так

Таблица 1. Типы метеоризма

Вызванный экзогенными факторами	Вызванный эндогенными факторами
Алиментарный (в т.ч. вредные привычки)	Дигестивный (или пищеварительный)
Высотный (или атмосферный)	Дисбиотический
	Механический (в т.ч. неврогенный)
	Динамический
	Циркуляторный

и наших коллег [7, 9], из года в год наблюдаются сезонные пики численности госпитализированных детей – весной (экзамены), в начале осени (школа), то есть в период максимальных нервных перегрузок, что подтверждает легкость возникновения боли в животе в результате психогенных причин у детей и подростков, когда болевые стимулы (колики) могут принять характер нестерпимых. Но чаще заболевание развивается у детей и подростков эмоционально неустойчивых, внушаемых, на фоне постоянного хронического стресса, приводящего к развитию невроза: даже небольшое количество проглоченного воздуха способно обусловить у них неприятные ощущения, чувство давления в верхнем отделе живота, которые усугубляются тревожным отношением к появившимся ощущениям. перевозбуждение нервной системы может вызвать спазм гладкой мускулатуры кишечника и существенное замедление перистальтики кишечника, что приведет не только к избыточному скоплению газов, но и к появлению ярко выраженных болевых импульсов, вызванных перерастяжением кишечной стенки.

Атония кишечника (или существенное ослабление его моторики) может возникнуть как из-за избыточного веса и малоактивного образа жизни вследствие повышенного механического давления на кишечник, так и из-за наличия хронического толстокишечного стаза или синдрома раздраженного кишечника. Иногда атония кишечника является следствием аномалий развития кишечника либо спаечного процесса, вызванного перенесенными опе-

ративными вмешательствами, как правило, полостными; может возникать из-за образования сужений кишечника либо наличия полипоза или опухоли (*механический* метеоризм). Замедление пассажа химуса по кишечнику, вызванное этими причинами, может приводить к активации гнилостных процессов и, соответственно, к избыточному газообразованию [8].

Еще одним механизмом, способствующим усилению газообразования, может быть «просачивание» газов из кровеносных сосудов. Это явление получило название *циркуляторного* метеоризма. Нормальная физиология подразумевает свободную диффузию газов из крови в кишечник и обратно, и этот процесс зависит от давления газов в плазме крови и кишке. Многие газы всасываются в кровь, после чего выделяются в легких. Однако соотношение скорости выработки, всасывания и выведения газов может меняться вследствие разных факторов, в том числе и скорости бродильных процессов в кишечнике, что может быть причиной повышенного образования газов в кишечнике. Последний тип метеоризма – *высотный*, или *атмосферный*, т.е. возникающий из-за перепадов давления при подъеме на высоту – обусловлен влиянием экзогенных факторов и по понятным причинам в детской практике почти не встречается.

Независимо от первопричины, вызвавшей развитие метеоризма, всегда необходимо помнить, что одной из основных жалоб, предъявляемых ребенком, испытывающим газовую колику, будет жалоба на болевые ощущения, а основным

Таблица 2. Частота встречаемости симптомов у больных с СРК (по данным Ю.П. Успенского, 2013)

Симптом	Частота встречаемости, %
Болевой абдоминальный синдром	96
Метеоризм	85
Нарушение моторики кишечника	81
Запор/понос	65
Все вышеперечисленные симптомы	70

синдромом, с которым придется столкнуться, будет болевой абдоминальный синдром. Чувство давления или распираания, ощущение тяжести в животе обычно усиливаются после еды и по мере увеличения количества проглоченного воздуха, как правило, достигая своего максимума к вечеру, что сопровождается образованием болевых ощущений, которые могут выражаться в появлении приступообразной боли, связанной в определенной степени как с перерастяжением брюшной стенки, так и с раздражением волокон диафрагмального нерва в результате высокого стояния купола диафрагмы [8]. При этом следует помнить, что интенсивность вздутия не всегда пропорциональна количеству скопившегося в кишечнике газа и в определенной степени зависит от развития мускулатуры передней брюшной стенки: у детей младшего возраста вздутие выражено значительно и сопровождается давлением на диафрагму.

Тесную связь между синдромом метеоризма и болевым абдоминальным синдромом подчеркивает даже то, что частота встречаемости этих доминирующих симптомов у больных с СРК и метеоризмом является почти тождественной: когда есть боль в животе, практически всегда есть и метеоризм, т.е. они в известной степени ассоциированы и патогенетически тесно взаимосвязаны (табл. 2) [11].

В любом случае, что бы ни являлось причиной избыточного газообразования, какой бы фактор ни вызвал его появления, адекватная коррекция метеоризма и флатуленции является необходимым услови-

ем не только для устранения этого неудобного и подчас мучительного состояния, значительно ухудшающего качество жизни ребенка, но и для нормализации процессов пищеварения в целом. Аккумулированные в кишечнике газы представляют собой пену с множеством мелких пузырьков, каждый из которых окружен слоем вязкой слизи. Способностью к пенообразованию обладают практически все биологические жидкости желудочно-кишечного тракта: слюна, желудочный сок, желчь, содержимое кишечника. Само по себе пенистое содержимое не несет какой-либо функциональной нагрузки, является побочным продуктом перистальтики и постоянного перемешивания пищевых масс при образовании химуса в разных отделах пищеварительного тракта. С другой стороны, эта слизистая мелкопузырчатая пена, покрывающая тонким слоем значительную поверхность слизистой оболочки кишки, существенно затрудняет пристеночное пищеварение, препятствует контакту слизистой оболочки с компонентами пищи, тем самым нарушая процесс нормального пищеварения и всасывания. Это способствует снижению активности ферментов, нарушению усвоения питательных веществ. Из-за того что газовые пузырьки окружены густой слизью, нарушаются процессы абсорбции газов кишечной стенкой, при этом усиливается их пассаж по кишечной трубке. Таким образом, избыточное газообразование не только может доставлять существенные страдания, но и являться фактором, потенциально нарушающим процессы переваривания и вса-

сывания. Следовательно, вопрос о том, насколько оправданна коррекция метеоризма, в настоящее время не стоит, стоит вопрос только о том, насколько такая коррекция будет адекватна.

Вопрос адекватной коррекции можно решить различными способами, но главным принципом лечения метеоризма у детей является, разумеется, патогенетический, и заключается он в выявлении непосредственных причин расстройства и в последующем воздействии на причинно-значимые факторы развития газовой колики. То есть помимо нормализации питания ребенка и коррекции его рациона с изъятием из него продуктов, стимулирующих повышенное газообразование, речь может идти о восстановлении моторики кишечника и кишечного биотопа, компенсации возможной ферментопатии, коррекции нарушений желчеобразования и желчевыделения.

Еще одним принципом терапии является собственно удаление из просвета кишки скопившихся в ней газов. В настоящее время существует несколько групп препаратов, позволяющих достичь в этом определенных результатов. С этой целью могут быть использованы средства, нормализующие перистальтику кишечника. К сожалению, эффективность применения при метеоризме прокинетиков не подтверждается до настоящего времени достаточным числом контролируемых исследований, поэтому в педиатрической практике чаще прибегают к использованию растительных средств, многие из которых (например, тмин, укроп, кориандр, цветки ромашки, фенхель), согласно клиническим наблюдениям, обладают определенным ветрогонным, спазмолитическим, противовоспалительным действием, а также косвенно способны улучшать пищеварение, препятствовать гниению в кишечнике, ускорять прохождение пищевого комка, повышая тонус кишечника. Эти препараты следует принимать регулярно в течение дня или перед каждым кормлением, однако при избыточном газообразовании и уже

возникшем остром приступе кишечных колик фитопрепараты, как правило, малоэффективны.

Теоретически лишнее количество газов способны поглощать и выводить адсорбенты (активированный уголь и другие). Однако регулярное длительное использование этой группы препаратов не рекомендуется, поскольку адсорбенты неселективны – вместе с газами они выводят и ряд полезных веществ (витамины, бактерии, минеральные вещества), недостаток которых впоследствии приходится компенсировать. Ветрогонный эффект при использовании адсорбентов обычно непродолжительный, наступает отсроченно, через значительный промежуток времени после приема лекарственного средства, а кроме того, при регулярном приеме адсорбенты сами по себе могут вызвать атонический вариант метеоризма, замедляя пассаж каловых масс по кишечнику, поэтому являться препаратами выбора они не могут [3, 4].

К третьей группе лекарственных средств, используемых при явлениях флатуленции, относятся пеногасители, которые являются высокоэффективным лекарственным средством для лечения всех заболеваний, сопровождающихся

повышенным газообразованием в кишечнике. Препараты-пеногасители разрушают слизистую пену, в виде которой газы находятся в просвете кишечника, способствуя их выходу, т.е. действие этих препаратов основано на высвобождении газов из слизистых пузырьков. Осаждение пены уменьшает общий объем, восстанавливает естественную абсорбцию газов через кишечную стенку, ускоряет интестинальный транзит и увеличивает кумулятивную экскрецию газов. К препаратам этой группы относятся средства, содержащие симетикон – инертное, интактное по отношению к тканям и средам вещество, которое выводится из организма без изменений, не всасываясь через кишечную стенку, не влияя на работу печени и почек, не нарушая микробиоценоз кишечника. Симетикон представляет собой смесь полидиметилсилоксана (диметикона) с добавлением 4–7% порошкообразного диоксида кремния (SiO₂). Симетикон, иногда называемый активированным диметиконом, не растворяется ни в воде, ни в этиловом спирте, не изменяет своей структуры и свойств под воздействием окислителей, высоких температур, является масло- и жиронерастворимым, рези-

стентен к любым микроорганизмам. Таким препаратом, основным действующим компонентом которого является симетикон, является Эспумизан®. Он не влияет на обмен белков, жиров или углеводов, не нарушает всасывания витаминов, минералов и микроэлементов, а также не содержит в своем составе ни спирта, ни сахара, т.е. не может усугубить уже имеющуюся возможную дисахаридазную недостаточность, благодаря чему Эспумизан® можно применять длительное время без каких-либо побочных реакций как у детей (даже грудного возраста), так и у беременных женщин и кормящих матерей [10, 12].

С учетом того что синдром избыточного газообразования, одним из проявлений которого является кишечная колика, относится к числу наиболее распространенных в педиатрической практике, эпизодически встречается у всех детей и практически не имеет возрастных рамок, тщательное дифференцированное лечение с применением безопасных и эффективных методов коррекции является не только средством, улучшающим качество жизни детей, страдающих метеоризмом и флатуленцией, но и одним из возможных путей нормализации процессов пищеварения в целом. ■

Список литературы

1. Binder H.J. Role of colonic short-chain Fatty Acid Transport in diarrhea // *Ann. Rev. Physiol.* – 2010. – 72. – P. 297–313.
2. Decker E., Hornef M., Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children // *Gut. Microbes.* – 2011. – Vol. 2. – №2. – P. 91–98.
3. Sanchez E., De Palma G., Capilla A. et al. Influence of environmental and genetic factors linked to celiac disease risk on infant gut colonization by *Bacteroides* species // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2011. – Vol. 77. – №15. – P. 5316–5323.
4. Hell M., Bernhofer C., Stalzer P., Kern J.M., Claassen E. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic // *Beneficial Microbes.* – 2013. – №4 (1). – P. 39–51.
5. Guerra P.V., Lima L.N., Souza T.C. et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial // *World Journal of Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 17. – №34. – P. 3916–3921.
6. Абатуров А.Е. Синдром избыточного газообразования у детей / Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Русакова Е.А. [и др.] // *Здоровье ребенка.* – 2012. – №6 (41). – С. 149–154.
7. Белоусов Ю.В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова. – Харьков: ИД «ИНЖЭК», 2005. – 256 с.
8. Белоусов Ю.В. Метеоризм – от аэрофагии до флатуленции // *Здоровье Украины.* – 2010. – №2. – С. 38–39.
9. Іванько О.Г. Клінічні аспекти антибіотикоасоційованої діареї у дітей // *Современная педиатрия.* – 2014. – №2 (58). – С. 101–107.
10. Ткач С.М. Применение симетикона в гастроэнтерологической практике, основанное на данных доказательной медицины // *Здоровье Украины.* – 2011. – №4 (257). – С. 54–56.
11. Успенский Ю.П. Метеоризм – легкий дискомфорт или серьезная гастроэнтерологическая проблема? // *Новости медицины и фармации.* – 2013. – №478. – С. 43–47.
12. Ярошевская Т.В. Применение Эспумизана в детской гастроэнтерологии // *Здоровье ребенка.* – 2013. – 4 (47). – №2. – С. 39–42.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», №1 (60), 2015 г., стр. 93–97.

Эспумизан® L

капли для детей

УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 07.06.2013 г. №513
№РК-ЛС-5N№019918

Торговое название

Эспумизан® L капли для детей

Международное непатентованное название

Симетикон

Лекарственная форма

Капли для приема внутрь (эмульсия) 30 мл

Состав

1 мл (25 капель) содержит активное вещество – симетикон 40 мг
вспомогательные вещества: макрогола стеарат, глицерола моностеарат 40–55, карбомеры, банановый ароматизатор, калия ацесульфам, сорбитол жидкий (не кристаллизующийся), натрия хлорид, натрия цитрат, натрия гидроксид, кислота сорбиновая, вода очищенная.

Описание

Молочно-белая эмульсия с низкой вязкостью, с фруктовым запахом банана.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ. Другие препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Силиконы.
Код АТХ А03АХ13

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Симетикон не всасывается после перорального приема, а после прохождения через желудочно-кишечный тракт вновь выводится в неизменном виде.

Фармакодинамика

В препарате Эспумизан® L капли для детей в качестве действующего вещества содержится симетикон – стабильный поверхностно-активный полидиметилсилоксан. Он изменяет поверхностное натяжение пузырьков газа, находящихся в химусе и в слизи пищеварительного тракта, в результате чего они распадаются. Высвобождающиеся газы могут затем всасываться стенкой кишки, а также выводиться под действием перистальтики кишечника. Действие симетикона носит чисто физический характер, он не участвует в химических реакциях и не активен в фармакологическом и физиологическом отношении.

Показания к применению

- симптоматическое лечение расстройств желудочно-кишечного тракта, вызванных повышенным газообразованием, например, при метеоризме, коликах у младенцев
- в качестве вспомогательного средства при диагностических исследованиях органов брюшной полости, например, при рентгенологическом исследовании, УЗИ органов брюшной полости и при гастроскопии
- в качестве пеногасителя при интоксикациях поверхностно-активными веществами

Способ применения и дозы

Перед употреблением взболтать; для дозирования каплефлаконт держат вверх дном. Колпачок с миллилитровыми делениями присоединен к завинчивающейся крышке флакона с капельницей. При необходимости его можно использовать для отмеривания дозы вместо капельницы.

Нельзя допускать попадания мерного колпачка в детские руки (опасность проглатывания).

При повторном возникновении нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и/или в случае их продолжительного характера следует провести клиническое обследование.

25 капель соответствуют 40 мг (1 мл).

Для симптоматического лечения расстройств желудочно-кишечного тракта, вызванных повышенным газообразованием

например, при метеоризме, коликах у младенцев

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

Эспумизан® L капли для детей можно применять также после операций.

Эспумизан® L капли для детей применяют во время или после приема пищи, а при необходимости – также перед отходом ко сну.

Продолжительность терапевтического применения зависит от динамики нарушений. При необходимости Эспумизан® L капли для детей можно принимать в течение длительного времени.

В качестве вспомогательного средства при диагностических исследованиях органов брюшной полости рентгенологическое исследование, УЗИ

За сутки до проведения исследования	Утром в день проведения исследования
по 2 мл 3 раза в сутки (по 50 капель 3 раза в сутки)	2 мл (50 капель)

в качестве добавки к суспензиям контрастных веществ

4–8 мл (100–200 капель) на 1 литр взвеси контрастного вещества для получения изображения с двойным контрастированием

для подготовки к гастроскопии

Перед эндоскопией 4–8 мл (100–200 капель) Во время эндоскопии можно – в случае необходимости – ввести несколько миллилитров эмульсии через канал эндоскопа для устранения пузырьков газа, создающих помехи при исследовании.

В качестве пеногасителя при интоксикациях поверхностно-активными веществами

В зависимости от тяжести отравления

Возраст	Дозировка
Дети	2,5–10 мл
Взрослые	10–20 мл

Побочные действия

До настоящего времени побочных действий в результате использования «Эспумизана® L капли для детей» не наблюдалось.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу симетикону или к любым другим компонентам препарата

Лекарственные взаимодействия

Неизвестны

Особые указания

Данный препарат содержит сорбит. Препарат не следует применять при редкой наследственной патологии – непереносимости фруктозы.

Беременность и период лактации

Ограничения для приема «Эспумизана® L капли для детей» во время беременности и в период лактации отсутствуют.

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

«Эспумизан® L капли для детей» не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Поскольку в химическом и физиологическом отношении симетикон совершенно инертен, интоксикация практически исключена. В больших количествах «Эспумизан® L капли для детей» переносится также бессимптомно.

Форма выпуска и упаковка

По 30 мл во флаконы коричневого стекла с защитой от несанкционированного вскрытия, состоящей из полипропиленовой завинчивающейся крышки с отрывным кольцом и капельной насадки. Колпачок с миллилитровыми делениями присоединен к завинчивающейся крышке флакона с капельницей. При необходимости его можно использовать для отмеривания дозы вместо капельницы.

Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. После вскрытия флакона препарат используют в течение 6 месяцев. По истечении срока годности данное лекарственное средство использовать не следует.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп)
Глиникер Берг 125 D-12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

Организация-упаковщик

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

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

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК
Адрес: г. Алматы, ул. Луганского 54, коттедж № 2.
Тел.: +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85

Факс: +7 (727) 244-61-80

Адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com

Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия бронхообструктивного синдрома



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

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

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

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

К основным патогенетическим механизмам бронхиальной обструкции относятся:

- ❖ утолщение слизистой оболочки бронхов в результате

воспалительного отека и инфильтрации;

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

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

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

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

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

Таблица 1. Заболевания, протекающие с БОС у детей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

БА вероятна у следующих пациентов:

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

- ❖ с частыми ОРЗ, протекающими без повышения температуры тела.

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

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

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

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

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

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

Таблица 4. Индекс риска БА у детей [5]

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

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

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

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

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

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

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

Таким образом, при БОС, про-

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

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

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

гласно международным рекомендациям – Американской академии педиатрии (AAP) и Шотландской межколлегальной сети обмена рекомендациями (SIGN) – в отношении большинства других, широко используемых вмешательств, при остром бронхолите не получено данных о том, что они снижают тяжесть, длительность заболевания, сокращают сроки госпитализации и влияют на исход. В этой связи данные вмешательства не рекомендуются (табл. 6). Не было получено данных и об эффективности гипертонического раствора NaCl у пациентов с бронхолитом.

Лечение БА базируется на «трех китах» – ограничении контакта с аллергенами (в комплексе элиминационных мероприятий), терапии обострения заболевания и базисной контролирующей противовоспалительной терапии. Для лечения БА у детей используются такие же классы препаратов, как и у взрослых. Однако применение существующих препаратов у детей связано с определенными ограничениями. В большой степени эти особенности относятся к средствам доставки ингаляционных препаратов в дыхательные пути.

У детей использование дозированных аэрозольных ингаляторов с бронхолитическими препаратами нередко затруднено в связи с возрастными особенностями, тя-

жестью состояния, что оказывает влияние на дозу, попадающую в легкие, и, следовательно, ответную реакцию. Дозирующие аэрозольные ингаляторы требуют точной техники, которой не всегда способны овладеть не только дети, но и взрослые.

В период обострения меньшая координация требуется при использовании спейсера. У детей в возрасте 5 лет и младше для введения ингаляционных лекарственных средств рекомендовано использование спейсера с лицевой маской. Этот метод более прост, чем использование дозирующего аэрозольного ингалятора, однако для него характерна вариабельность поступления лекарственного препарата в зависимости от используемого устройства. Небулайзеры не в такой степени, как другие средства доставки, требуют координации действий или сотрудничества пациента и поэтому являются рекомендованными устройствами для введения β_2 -агонистов/М-холинолитиков, а также будесонида, кромоглициевой кислоты у детей младшего возраста. Предпочтение отдается компрессионным и мембранным небулайзерам (в ультразвуковых не достигается необходимая экспозиция препаратов, разрушаются некоторые лекарственные препараты).

Преимуществами небулайзеров, в отличие от других средств доставки, являются отсутствие необходимости координации вдоха и ингаляции, возможность проведения высокодозной терапии у тяжелых больных, отсутствие фреона, генерация высокодисперсного аэрозоля. К клиническим преимуществам небулайзерной терапии относятся уверенность в том, что пациент получает адекватную дозу препарата, неинвазивность, непревзойденно быстрое купирование приступов затрудненного дыхания, возможность использования при жизнеугрожающих симптомах, возможность использования в госпитальных и амбулаторных

условиях (в последнем случае уменьшается вероятность госпитализации), уменьшение риска системного действия препарата.

Для купирования остро возникших нарушений бронхиальной проходимости у больных астмой используются β_2 -агонисты (формотерол, сальбутамол, фенотерол), антихолинергические препараты (ипратропия бромид), метилксантины. Ведущими механизмами обратимой бронхиальной обструкции у детей с астмой являются спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекреция слизи и отек слизистой оболочки. Последний механизм является ведущим у детей младшего возраста. Вместе с тем влияние бронхолитических препаратов на указанные механизмы бронхиальной обструкции различно. Так, β_2 -агонисты и эуфиллин обладают преимущественным действием на бронхоспазм, а М-холинолитики – на отек слизистой оболочки. Данная неоднородность действия разных бронхолитических препаратов связана с распределением адренергических рецепторов и М-холинорецепторов в респираторном тракте. В бронхах мелкого калибра, в которых доминирует бронхоспазм, преимущественно представлены β_2 -адренорецепторы, в средних и крупных бронхах с преобладающим развитием отека слизистой оболочки – холинорецепторы. Данными обстоятельствами объясняются необходимость, эффективность и преимущества комбинированной (β_2 -агонист/М-холинолитик) бронхолитической терапии у детей.

Начало заболевания острое с катаральных явлений, температура тела – нормальная или субфебрильная. Клинические признаки БОС могут появиться как в первый день, так и через 2–4 дня от начала заболевания. У младенцев, особенно недоношенных, может произойти апноэ, как правило, в начале заболевания, до того, как мани-

фестируют симптомы поражения дыхательной системы

Применение ипратропия бромида в лечении детей с острой астмой в отделении неотложной помощи в комбинации с β_2 -агонистами улучшает функцию дыхания, уменьшает время выполнения и число небулайзерных ингаляций, сокращает частоту последующих обращений. В обзорном исследовании у детей до 2-летнего возраста не был доказан достоверный эффект от аэрозоля антихолинергического препарата, но был эффект от использования комбинации ипратропия бромида и β_2 -агониста [13]. В систематическом обзоре 13 рандомизированных контролируемых исследований, включавших детей с бронхиальной астмой в возрасте 18 мес. – 17 лет, было показано, что при тяжелых приступах заболевания применение нескольких ингаляций ипратропия бромида в сочетании с β_2 -агонистом (например, фенотеролом) улучшает показатель ОФВ₁ и снижает частоту госпитализаций в большей степени, чем монотерапия β_2 -агонистом. У детей с легкими и среднетяжелыми приступами данная терапия также улучшала показатели респираторной функции [14]. В связи с этим ингаляция ипратропия бромида рекомендуется у детей с обострением астмы, в особенности при отсутствии положительного эффекта после начального использования ингаляционных β_2 -агонистов.

Препаратами первого ряда при БОС являются ингаляционные бронходилататоры. Ответ на данные препараты с учетом полиэтиологичности и гетерогенности патогенеза БОС вариабелен и зависит от имеющегося у пациента заболевания

Согласно рекомендациям GINA (2011) и Российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида является препаратом

выбора в терапии обострений, хорошо зарекомендовавшим себя у детей любого возраста [4, 7]. При одновременном применении двух активных веществ расширение бронхов происходит путем реализации двумя разными фармакологическими механизмами: ипратропия бромид (М-холинолитик), действие которого преимущественно направлено на проксимальные отделы дыхательных путей, и фенотерол (селективный β_2 -агонист), действующий в дистальных отделах дыхательных путей. Для достижения бронхолитического действия при использовании данной комбинации требуется более низкая доза β -адренергического компонента, что позволяет прак-

тически полностью избежать побочных эффектов. В то же время бронхолитический эффект при применении комбинации фенотерола и ипратропия бромида выше, чем у исходных препаратов, развивается быстро (через 3–5 мин.) и характеризуется продолжительностью действия до 8 ч. Использование данного препарата позволяет снизить дозы монокомпонентов (β_2 -агонисты) [15].

На данный момент существуют две фармацевтические формы этого лекарственного средства – дозированный аэрозольный ингалятор и раствор для ингаляций. Наличие различных форм доставки препарата позволяет использовать его в различных возрастных группах, начиная с первого года

жизни. Раствор данного многокомпонентного препарата (фенотерол и ипратропия бромид) используется для ингаляций через небулайзер у детей до 6 лет в дозе 0,5 мл (10 капель) до 3 раз в сутки или 50 мкг фенотерола на кг массы тела в один прием (но не более 0,5 мл), детям старше 6 лет – 10–20 капель до 4 раз в сутки. Рекомендуемая доза разводится физиологическим раствором.

Использование фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия бромида способствует быстрому купированию приступа, восстановлению показателей пиковой скорости выдоха и явному регрессу клинических симптомов обострения астмы у детей. ■

Список литературы

1. Овсянников Д.Ю. Острый бронхит у детей. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (2): 75–84.
2. Авдеев С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии. Респираторная медицина. Под ред. А.П. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 2: 658–668.
3. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия, 2014; 93 (3): 34–40.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Оригинал-макет, 2013; 184.
5. Castro-Rodriguez J.A. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med, 2000; 162: 1403–1406.
6. Геппе Н.А., Ревякина В.А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 1: 60–68.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М.: РРО, 2012; 108.
8. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: РРО, 2009; 18.
9. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. М.: Практическая медицина, 2010; 528.
10. Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств. Лечащий врач. 2011; 6: 36–42.
11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics, 2006; 118: 1774–93.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Bronchiolitis in children. NHS Quality Improvement Scotland [Internet] Available from www.sign.ac.uk [cited January 16, 2009].
13. Callahan S., Canny G., Lcvison H. Efficacy of frequent nebulised ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. Pediatr. 1995; 126: 639–645.
14. Plotnick L.H., Ducharme F.M. Combined inhaled anticholinergics and β_2 -agonists in the initial management of acute paediatric asthma. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software. Search date 2000; primary sources Medline, Embase, Cinahl, hand searches of bibliographies of references, and contact with pharmaceutical companies for details of unpublished trials and personal contacts.
15. Малахов А.Б., Желудкова В.П., Макарова С.А. и др. Эффективность небулайзерной терапии обострений бронхиальной астмы у детей на догоспитальном этапе. Пульмонология, 2000; 4: 67–72.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №1, 2015 г., стр. 22–26.

УДК 616.22/.231-002-007.271-053.2
doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-4-392-395

Суточная динамика частоты случаев стенозирующего ларинготрахеита и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей



Л.М. Станиславчук
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Введение. Стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей и характеризуется циклическими вариациями. Суточные вариации СЛТ в зависимости от формы заболевания и пола не изучены.

Цель исследования: изучение суточной динамики частоты случаев СЛТ у детей в зависимости от пола и формы заболевания.

Материал и методы. Проведен анализ обращений за неотложной помощью по поводу СЛТ (4455 случаев) и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита (РСЛТ) (459 случаев) у детей в возрасте 0–14 лет.

Результаты. Установлено, что процент случаев РСЛТ ночью и утром значительно больше, а днем и вечером – значительно меньше процента случаев возникновения СЛТ. У девочек существенных различий в суточной динамике СЛТ и РСЛТ не установлено. У мальчиков количество эпизодов РСЛТ утром существенно превышает количество эпизодов днем.

Выводы. СЛТ чаще развивается вечером и ночью, а РСЛТ – ночью и утром. Обнаружены гендерные различия в суточной динамике СЛТ и РСЛТ.

Ключевые слова: стенозирующий ларинготрахеит, рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит, суточная динамика, дети.

L.M. Stanislavchuk

Vinnitsya National N.I. Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya

Daily dynamics of stenosing laryngotracheitis incidence and recurrent stenosing laryngotracheitis incidence in children

Background. Stenosing laryngotracheitis (SLT) is one of the most common diseases in children and characterized by cyclic variations. Daily variations of SLT depending on the form of the disease and sex of the patient have not been reported yet. Objective of the research was to study the daily dynamics of SLT incidence in children depending on the sex of the child and form of the disease.

Methods. All emergency department calls which resulted in SLT diagnosis (4,455 cases) and recurrent stenosing laryngotracheitis (RSLT) diagnosis (459 cases) in children aged 0–14 years were analyzed.

Results. It was found that the percentage of RSLT cases at night and in the morning was significantly higher than the percentage of SLT cases, while in the afternoon and in the evening it was significantly lower. In girls, significant differences between the daily dynamics of SLT and RSLT were not found. In boys, the number of RSLT cases in the morning significantly exceeded the number of cases in the afternoon.

Conclusion. SLT usually develops in the evening and at night, while RSLT – at night and in the morning. The daily dynamics of SLT and RSLT incidence demonstrates gender differences.

Keywords: stenosing laryngotracheitis, recurrent stenosing laryngotracheitis, daily dynamics, children.

Введение

Стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ) – один из самых распространенных синдромов у детей. В большинстве случаев СЛТ развивается на фоне ОРВИ [1]. Болеют преимущественно дети раннего возраста [2, 3]. Ежегодно около 3% детей переносят СЛТ [2], а в 5–61% случаев, по данным разных авторов, процесс приобретает рецидивирующий характер [4–6]. Несмотря на значительный интерес к проблеме СЛТ у детей, ряд вопросов, касающихся патогенеза заболевания, на сегодняшний день остается открытым. По результатам отдельных исследований не установлено существенных различий в этиологии между СЛТ и рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом (РСЛТ) и недостаточно доказательств относительно различий в клинической симптоматике между этими заболеваниями [1, 2]. В то же время существует мнение, что РСЛТ – полифакториальное заболевание, в патогенезе которого имеют значение хроническое аллергическое воспаление с гиперергией дыхательных путей, иммунологические нарушения, генетическая предрасположенность, персистенция некоторых возбудителей (вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, хламидий) [5, 7, 8], врожденные аномалии гортани [9], гастроэзофагеальный рефлюкс [10]. Имеются данные относительно сезонных различий между СЛТ и РСЛТ [11–12].

Известно также, что СЛТ чаще развивается в ночное время [13, 14]. Однако в доступной литературе мы не нашли исследований относительно особенностей суточной динамики частоты случаев СЛТ у детей в зависимости от пола и формы заболевания.

Цель исследования – изучение суточной динамики частоты случаев СЛТ у детей в зависимости от пола и формы заболевания.

Материал и методы

Проведен анализ обращений за неотложной помощью по пово-

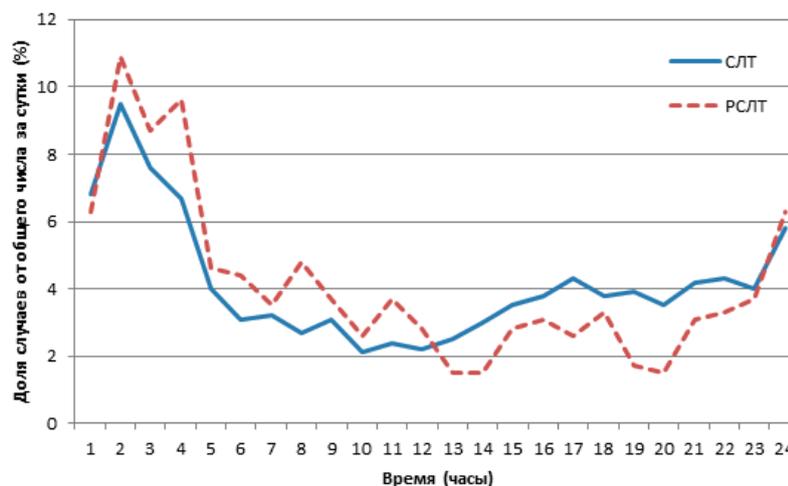


Рисунок. Суточная динамика СЛТ и РСЛТ у детей

ду СЛТ (1–3 эпизода заболевания) и РСЛТ (4 и более эпизодов заболевания) у детей в возрасте от 0 до 14 лет в течение 1995–2008 гг. по данным станции скорой медицинской помощи и областной клинической детской инфекционной больницы г. Винницы. Изучалось почасовое распределение случаев заболевания в течение суток в зависимости от клинической формы СЛТ и пола пациентов. Статистический анализ данных выполнен с использованием непараметрического метода хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения зарегистрировано 4455 случаев СЛТ и 459 случаев РСЛТ у детей. Среди пациентов преобладали дети первых шести лет жизни (85,8%). Наибольший удельный вес пришелся на детей второго года жизни (24,4%). Доля детей до трех лет составила 57,5%, от 3 до 6 лет – 28,3%, старше 6 лет – 14,1%. Средний возраст пациентов составил $38,9 \pm 31,1$ мес. (Me=29,0 мес., 95% ДИ 38,0; 39,8); в том числе средний возраст детей со СЛТ и с РСЛТ составил, соответственно, $38,2 \pm 30,9$ мес. (Me=28,0 мес., 95% ДИ 37,3; 39,1) и $46,0 \pm 32,0$ мес. (Me=36,0 мес., 95% ДИ 43,1; 48,9).

В результате сравнительного анализа почасового количества случаев СЛТ и РСЛТ обнаружены существенные различия в их суточной динамике (рисунок).

Самое большое количество обращений за час как по поводу СЛТ, так и по поводу РСЛТ зарегистрировано с 23.00 до 3.00 с максимальным показателем в 1.00. После 3.00 количество случаев СЛТ за час быстро уменьшалось, и в 5.00 оно было в 2,2 раза меньше чем в 3.00. В промежутке с 5.00 до 13.00 количество случаев СЛТ за час было небольшим, особенно с 9.00 до 12.00, с минимальным показателем в 9.00. Отношение максимального показателя за час (в 1.00) к минимальному (в 9.00) составило 4,5:1. С 13.00 до 22.00 количество случаев СЛТ за час постепенно увеличивалось. После 22.00 наблюдался стремительный рост случаев СЛТ.

В отличие от СЛТ, уменьшение максимального количества случаев РСЛТ за час происходило медленнее. В частности, удельный вес случаев РСЛТ в 3.00 и в 7.00 превышал удельный вес случаев СЛТ в 1,4 и 1,8 раза, соответственно ($p < 0,05$). Во временном промежутке 8.00–22.00 зарегистрированы умеренные колебания количества случаев с наименьшими значениями с 12.00 до 13.00 и с 18.00 до 19.00. Отношение максимального количества случаев РСЛТ за час (в 1.00) к минимальному количеству (в 12.00, 13.00 и 19.00) составило 7,3:1. После 22.00, как и при СЛТ, наблюдалось быстрое увеличение количества случаев заболевания.

При гендерном сравнении суточной динамики обращений за медицинской помощью по поводу

Таблица. Количество случаев СЛТ и РСЛТ у детей в ночное, утреннее, дневное и вечернее время суток

Время (часы)	СЛТ							РСЛТ							p3	p4	p5
	Мальчики		Девочки		Всего		p1	Мальчики		Девочки		Всего		p2			
	абс.	% (ДИ -95%; +95%)	абс.	% (ДИ -95%; +95%)	абс.	% (ДИ -95%; +95%)		абс.	% (ДИ -95%; +95%)	абс.	% (ДИ -95%; +95%)	абс.	% (ДИ -95%; +95%)				
Ночь	1147	38,6 (36,8; 40,4)	532	35,8 (33,4; 38,2)	1679	37,7 (36,3; 39,1)	0,069	175	45,2 (40,2; 50,2)	29	41,0 (29,6; 52,4)	204	44,5 (40,0; 49,0)	0,507	0,014	0,389	0,005
Утро	473	16,1 (14,8; 17,4)*	228	15,4 (13,6; 17,2)*	701	15,7 (14,6; 16,8)*	0,620	80	20,6 (16,6; 24,6)*	17	23,9 (14,0; 33,8)*	97	21,1 (17,4; 24,8)*	0,528	0,019	0,052	0,003
День	605	20,3 (18,9; 21,7)*#	328	22,1 (20,0; 24,2)*#	933	20,9 (19,7; 22,1)*#	0,184	59	15,2 (11,6; -18,8)*#	9	12,6 (4,9; 20,3)*	68	14,8 (11,6; 18,0)*#	0,581	0,016	0,060	0,002
Вечер	745	25,0 (23,4; 26,6)*#\$	397	26,7 (24,4; 29,0)*#\$	1143	25,7 (24,4; 27,0)*#\$	0,234	74	19 (15,1; 22,9)*	16	22,5 (12,8; 32,2)*	90	19,6 (16,0; 23,2)*	0,499	0,010	0,434	0,004
Всего	2970	100	1485	100	4455	100	-	388	100	71	100	459	100	-	-	-	-

Примечания. Статистическая значимость различий (p<0,05):

* – по сравнению с удельным весом случаев в ночное время в соответствующей группе;

– по сравнению с удельным весом случаев в утренние часы в соответствующей группе;

\$ – по сравнению с удельным весом случаев в дневное время в соответствующей группе;

p1 – при сравнении удельного веса мальчиков и девочек в группе СЛТ;

p2 – при сравнении удельного веса мальчиков и девочек в группе РСЛТ;

p3 – при сравнении удельного веса мальчиков в группе с группой РСЛТ;

p4 – при сравнении удельного веса девочек в группе с группой РСЛТ;

p5 – при сравнении удельного веса случаев в группе с группой РСЛТ.

СЛТ обнаружено более быстрое снижение количества случаев заболевания у девочек, чем у мальчиков, с 1.00 до 2.00. В этом временном промежутке количество случаев СЛТ уменьшилось в 1,6 раза у девочек и в 1,1 раза у мальчиков (p<0,01). При РСЛТ наименьшее количество обращений у мальчиков наблюдалось в 12.00 и в 18.00, а у девочек несколько позже: в 13.00–14.00 и в 19.00. Кроме того, среди мальчиков с РСЛТ процент обращений за медицинской помощью в 7.00 в 1,8 раза больше, а в 18.00 – в 2,5 раза меньше процента обращений за медицинской помощью среди мальчиков с СЛТ.

В целом наибольшее количество случаев и СЛТ, и РСЛТ было зарегистрировано в ночное (0–6.00) время суток (табл.). Однако наименьшее количество случаев СЛТ зарегистрировано в утренние часы (6.00–12.00), а РСЛТ – в дневное (12.00–18.00) время. Удельный вес случаев

РСЛТ в утренние часы в 1,4 раза больше, в вечернее (18.00–24.00) время в 1,4 раза меньше удельного веса случаев СЛТ. Установлены значимые различия между удельным весом случаев СЛТ и РСЛТ в зависимости от времени суток: удельный вес случаев РСЛТ в ночное и утреннее время существенно больше, а в дневное и вечернее время – существенно меньше удельного веса случаев СЛТ. У подавляющего большинства пациентов с СЛТ (63,4%) заболевание начиналось в вечернее и ночное время, а у подавляющего большинства пациентов с РСЛТ (65,6%) – в ночное и утреннее время. Значительных гендерных различий в суточной динамике случаев СЛТ не обнаружено. При РСЛТ процент обращений за медицинской помощью ночью и у мальчиков, и у девочек значимо превышал процент обращений в другое время суток. У девочек не обнаружено существенных раз-

личий между частотой эпизодов РСЛТ утром, днем и вечером, в то время как у мальчиков частота эпизодов РСЛТ днем была существенно меньше частоты эпизодов утром. У мальчиков удельный вес случаев РСЛТ в ночное и утреннее время был значительно больше, а в дневное и вечернее время – значительно меньше удельного веса случаев СЛТ. У девочек существенных различий между суточной динамикой случаев СЛТ и РСЛТ не установлено.

Таким образом, результаты нашего исследования не противостоят результатам других исследователей относительно того, что наибольшее количество обращений за неотложной помощью по поводу СЛТ наблюдается в ночное время. В частности, в работе [13] представлены результаты исследования частоты обращений в отделения неотложной помощи по поводу СЛТ у детей за каждые 3 часа. По результатам этого исследова-

ния, пик обращений приходится на временной промежуток 0.00–3.00, а в дневное время визиты в отделение неотложной помощи наблюдаются реже. Знание суточной динамики частоты случаев СЛТ и РСЛТ имеет не только теоретическое значение для дальнейшего изучения патогенеза этих заболеваний, но и практическое значение для решения вопросов, связанных с организацией неотложной помощи детям с СЛТ на догоспитальном этапе и в стационаре.

Выводы

1. Наибольшее количество случаев и СЛТ, и РСЛТ регистрируется в ночное время.
2. Наименьшее количество случаев СЛТ регистрируется в утренние часы, а РСЛТ – в дневное время.
3. Не обнаружено различий в суточной динамике СЛТ у мальчиков и у девочек.
4. Установлены различия в суточной динамике РСЛТ у мальчиков и у девочек: у мальчиков частота эпизодов РСЛТ утром существенно пре-

вышает частоту эпизодов в дневное время.

5. У девочек существенных различий между суточной динамикой случаев СЛТ и РСЛТ не выявлено.

6. У мальчиков обнаружены различия между суточной динамикой случаев СЛТ и РСЛТ: удельный вес эпизодов РСЛТ в ночное и утреннее время значительно больше, а в дневное и вечернее время – значительно меньше удельного веса эпизодов СЛТ. ■

Список литературы

1. The viral aetiology of croup and recurrent croup / S.R. Wall [et al.] *H. Arch. Dis. Child.* – 2009. – Vol. 94. – №5. – P. 359–360. doi: 10.1136/adc.2008.142984.
2. Johnson D.W. Croup / D.W. Johnson *ПВМЖ Clin. Evid.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 0321.
3. Станіславчук Л.М. Поширеність стенозуючого ларинготрахеїту у дітей м. Вінниці, вікові та гендерні особливості / Л.М. Станіславчук // *Проблеми екології і медицини.* – 2014. – Т. 18. – №3–4. – С. 44–46.
4. Worrall G. Croup / G. Worrall // *Can. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 54 (4). – P. 573–574.
5. Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study / H. Pruikkonen [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 23. – №2. – P. 153–159. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00986.x.
6. Станіславчук Л.М. Поширеність первинного, повторного та рецидивного стенозувального ларинготрахеїту у дітей м. Вінниці / Л.М. Станіславчук // *Сімейна медицина.* – 2014. – №3. – С. 53–55.
7. Орлова С.Н. О некоторых механизмах рецидивирующего течения стенозирующих ларинготрахеитов у детей / С.Н. Орлова, А.И. Рыбкин, Н.С. Побединская // *Вестник оториноларингологии.* – 2007. – №2. – С. 16–19.
8. Сокурова М.С. Клинико-иммунологическая характеристика острого и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей / М.С. Сокурова, Ф.П. Романюк, А.С. Симбирцев // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* – 2011. – №2. – С. 59–66.
9. Utility of bronchoscopy for recurrent croup / R. Chun [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2009. – Vol. 118. – №7. – P. 495–499.
10. Kwong K. Recurrent croup presentation, diagnosis, and management / K. Kwong, M. Hoa, J.M. Coticchia // *Am. J. Otolaryngol.* – 2007. – Vol. 28. – №6. – P. 401–407.
11. Cohen B. Recurrent and non-recurrent croup: an epidemiological study / B. Cohen, D. Dunt // *Aust. Paediatr. J.* – 1988. – Vol. 24. – №6. – P. 339–342.
12. Станіславчук Л.М. Епідеміологічні особливості стенозуючого ларинготрахеїту у дітей / Л.М. Станіславчук // *Інфекційні хвороби.* – 2014. – №3. – С. 53–56.
13. Clinical characteristics of children and adolescents with croup and epiglottitis who visited 146 Emergency Departments in Korea / D.R. Lee [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 58. – №10. – P. 380–385.
14. Станіславчук Л.М. Циклічні Варіації стенозуючого ларинготрахеїту у дітей / Л.М. Станіславчук // *Лікарська справа.* – 2015. – №3–4. – С. 71–76.

Впервые опубликовано в «Журнале Гродненского государственного медицинского университета», Том 15 (4), 2017 г., стр. 392–397.

УДК 616.233/.24-053.2-085

Применение Инспирона при бронхолегочных патологиях вирусно-бактериальной этиологии у детей



Р.Х. Бегайдарова – д.м.н., профессор, академик РАЕ, Ю.Г. Стариков, Г.К. Алшынбекова, А.Е. Дюсембаева, О.А. Золотарева
 Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Обследовано 100 детей от 2-х до 10 лет включительно с бронхолегочной патологией вирусно-бактериальной природы на предмет изучения клинической эффективности и безопасности применения препарата Инспирон. Основная группа 50 детей получала препарат Инспирон, контрольная (50 человек) – амброксол. Эффективность и безопасность препарата оценивалась по динамике бронхообструктивного синдрома, кашля, одышки, физикальных параметров органов дыхания, переносимости и наличия аллергических реакций.

Проведенные исследования показали высокую эффективность препарата Инспирон. Выявлены выраженный антибронхообструктивный, муколитический, противокашлевый эффекты, более легкое отхождение мокроты. Ни в одном случае не зарегистрировано аллергических реакций или ларингоспазма. Отмечено значительное сокращение пребывания детей в стационаре, что привело к снижению расходов медицинского учреждения на лечение и обследование.

Ключевые слова: *Инспирон, амброксол, бронхообструктивный синдром, кашель, одышка.*

UDC 616.233/.24-053.2-085

R.H. Begaydarova – MD, professor, academician of RAE, Y.G. Starikov, G.K. Alshynbekova, A.E. Dyussebaeva, O.A. Zolotareva
 Karaganda State Medical University, Karaganda city

The use of the Inspiron in bronchopulmonary pathologies of viral-bacterial etiology in children

100 children from 2 to 10 years with a wheezing pathology of a virulent bacterial nature were examined for the purpose of studying the clinical efficacy and safety of the use of the drug Inspiron. The main group of 50 children received the preparation Inspiron, control (50 people) – ambroxol. The efficacy and safety of the drug was assessed by the dynamics of wheezing syndrome, cough, dyspnea, physical parameters of the respiratory system, tolerability and the presence of allergic reactions.

The carried out researches have shown high efficiency of a preparation inspirations. A pronounced antiwheezing, mucolytic, antitussive effect was revealed, and an easier exit of sputum. In no case are allergic reactions or laryngospasm recorded. A significant decrease in the stay of children in the hospital was noted, which led to a decrease in the costs of medical institutions for treatment and examination.

Keywords: *Inspiron, ambroxol, wheezing syndrome, cough, dyspnea.*

Введение

В структуре острой детской заболеваемости наибольший удельный вес занимают острые респираторные инфекции вирусной и вирусно-бактериальной природы. Наибольшее значение в этиологии данной патологии занимают вирусы и вирусно-бактериальные ассоциации. Статистический анализ причин об-

ращаемости за врачебной помощью показал, что 30% всех обращений к врачу-педиатру связаны с жалобами на кашель (по данным Европейского респираторного общества и научного общества педиатрической пульмонологии и аллергологии) [1, 2].

Сила повреждающего действия микроорганизмов зависит от многих факторов: свойств возбудителя, спо-

собности организма сопротивляться инфекции, которая определяется силами естественной защиты организма в целом и респираторного тракта в частности [3].

Наиболее распространенный симптом при поражении дыхательных путей является кашель, возникающий вследствие катарального воспаления слизистых оболочек ды-

хательных путей. Кашель является защитной реакцией организма, играющей большую роль в самоочищении дыхательных путей от инородных тел или секрета; это форсированный выдох через рот, вызванный сокращением мышц грудной клетки и диафрагмы вследствие раздражения кашлевых рецепторов [4, 5, 6].

Механизм развития кашля связан с раздражением рецепторов блуждающего нерва в области рефлексогенных зон гортани, бифуркации трахеи, крупных бронхов. У детей раннего возраста слабость грудной мускулатуры, относительная узость просвета бронхов, повышенная вязкость и гиперсекреция слизи являются основными причинами низкой эффективности кашля [7].

Чтобы респираторно-вирусная инфекция протекала гладко необходимо купировать воспалительный процесс на ранней стадии заболевания. Эта цель может быть достигнута своевременным назначением патогенетической и этиотропной терапии и не всегда требует назначения антибактериального препарата [8].

Купирование кашля является важным этапом в комплексном лечении заболеваний органов дыхания. Фармакотерапия кашля включает применение лекарственных препаратов противокашлевого и оптимизирующего кашель действия. У детей в остром периоде заболевания патогенетически обоснованно применение препаратов, комплексно воздействующих на все стороны патологического процесса кашля: восстановление дренажной функции бронхов, противовоспалительная, бронхоспазмолитическая терапия. Лечение детей затруднено определенными сложностями: ограниченный перечень препаратов, разрешенных для использования, высокий риск развития аллергических реакций, дисбактериоза, иммунодефицита и др. [9].

Современные препараты противокашлевого действия можно условно объединить в 4 группы с различными механизмами действия: 1. Препараты, угнетающие кашлевой центр, 2. Муколитики прямого действия, муколитики кинетики, 3. Отхаркивающие препараты, 4. Комбинированные средства.

Таблица 1. Структура нозологических форм

Заболевание	Основная группа	Контрольная группа
ОРВИ	3 детей (6,0%)	2 детей (4,0%)
Острый обструктивный бронхит	14 детей (28,0%)	17 детей (34,0%)
Внебольничная пневмония	23 ребенка (46,0%)	25 детей (50,0%)
Ларинготрахеит	10 детей (20,0%)	6 детей (12,0%)

Выбор эффективного препарата в лечении кашля является актуальной и одновременно сложной проблемой в большом их реестре [9].

Всем этим требованиям отвечает известный препарат Фенспирид, который обладает противовоспалительным, спазмолитическим действием на гладкие мышцы бронхов, ингибирует адоренорецепторы, стимулирует секрецию вязкой слизи. Кроме того, Фенспирид способствует улучшению мукоциллиарного клиренса и уменьшает выраженность кашля. Фенспирид воздействует на воспалительный процесс дыхательных путей при лечении ОРВИ и его осложнений, то есть, по сути, предупреждает полипрагмазию [10]. Особенностью Фенспирида является высокая терапевтическая эффективность, возможность применения во всех возрастных группах [11].

В последние годы авторы ближнего и дальнего зарубежья единодушно отмечают эффект от применения Фенспирида при таких заболеваниях, как хронический ларингит, полиповый риносинусит, хронический бронхит, синусит, отит и др. Применение Фенспирида в лечении вирусных инфекций у детей можно трактовать как патогенетическую терапию, купирующую основные проявления заболевания, в том числе и кашель. Переносимость данного препарата в большинстве случаев авторами оценена как хорошая, кроме того экономически выгодная, сопровождающаяся сокращением времени нахождения в стационаре [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Цель работы: провести оценку эффективности и безопасности препарата Инспиرون у детей различного возраста с бронхолегочными патологиями вирусно-бактериальной этиологии.

Материалы и методы

Собственные исследования по оценке изучения клинической эффективности и безопасности применения препарата «Инспирон» проводились в 2017 году у детей в возрасте от 2-х до 10 лет включительно, госпитализированных в областную инфекционную больницу г. Караганды.

В работе были использованы личные наблюдения авторов. Было обследовано 100 детей, включенных в 2 группы (основная и контрольная), которые соответствовали диагностическим критериям и тяжести заболевания.

Структура нозологических форм у детей обеих групп наглядно представлена в таблице 1.

По группам дети распределялись методом случайной выборки и были сопоставимы между собой по полу, тяжести заболевания и возрасту. В таблице 2 представлено распределение больных по полу.

Возраст больных детей колебался от 2-х до 10 лет включительно. Основной удельный вес приходился на детей дошкольного возраста и наименьший – на больных старше 7 лет. В таблице 3 представлена возрастная структура детей.

Так как по механизму действия в педиатрической практике нет аналогов Инспиرونу, то в качестве препарата сравнения использовали амброксол, как муколитический препарат, использующийся для лечения болезней органов дыхания. При этом использовалась одна и та же лекарственная форма в виде сиропа. Во время лечения дети обеих групп не получали других отхаркивающих и муколитических препаратов.

Детям первой группы (основная), включающей 50 детей, назначали препарат Инспирон сироп согласно официальной инструкции по 4 мг/

кг (в 1 мл 2 мг вещества) массы тела в сутки, разделенные на 2–3 приема. Курс лечения – 7–10 дней (Производитель: ПАО «Киевмедпрепарат», Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139).

Вторая группа – 50 детей (контрольная) получала «амброксол» в виде сиропа. Детям от 2-х до 6 лет назначали по 1 мл 3 раза в день, а детям старшего возраста – 2 мл 2 раза в день. Инспирон и амброксол, применяемые в виде лекарственной формы сироп, назначали для достижения клинического эффекта в виде положительной динамики кашля, одышки, бронхообструктивного синдрома и физикальной картины органов дыхания.

Результаты и обсуждение

Эффективность и безопасность Инспирана оценивалась по следующим критериям: динамики бронхообструктивного синдрома, кашля, одышки, физикальных параметров органов дыхания, переносимости и наличия аллергических реакций.

Большинство детей поступали в стационар на 2-й день заболевания с жалобами на интоксикацию (повышение температуры, снижение аппетита, нарушение сна, тошнота, бледность), катаральные явления, одышку и кашель. Кашель сухой, грубый, болезненный, довольно частый регистрировался преимущественно в дневное время суток. В начале заболевания кашель был сухой и носил малопродуктивный характер. Заболевания у отдельных детей сопровождались осиплостью голоса, а у 2-х детей в возрасте от 2-х до 3-х лет – афонией. У 10% детей в обеих группах кашель был влажным, с трудно отделяемой мокротой.

Наиболее выраженный и болезненный кашель, нарушающий сон в ночное время, был у детей старшего возраста. В таблице 4 представлены основные симптомы заболевания до лечения.

У больных в основной и контрольной группах в 28% и 34% соответственно был выраженный бронхообструктивный синдром, проявляющийся одышкой смешанного характера, дистанционными хрипами, кашлем, ослабленным или

Таблица 2. Распределение больных по полу

Группа	Основная группа	Контрольная группа
пол	Мужской – 33 больных (66,0%)	Мужской – 31 больных (62,0%)
	Женский – 17 больных (34,0%)	Женский – 19 больных (38,0%)

Таблица 3. Возрастная структура детей

Возраст	Основная группа	Контрольная группа
2–3 года	36 детей (72,0%)	42 ребенка (84,0%)
3–7 лет	11 детей (22,0%)	6 детей (12,0%)
>7 лет	3 детей (6,0%)	2 детей (4,0%)

Таблица 4. Основные симптомы заболевания до лечения

Симптомы заболевания	Основная группа	Контрольная группа
Бронхообструктивный синдром	14 детей (28,0%)	17 детей (34,0%)
Кашель	50 детей (100%)	50 детей (100%)
Одышка	32 ребенка (64,0%)	25 детей (50,0%)
Жесткое дыхание	37 детей (74,0%)	24 ребенка (48,0%)
Влажные хрипы	14 детей (28,0%)	12 детей (24,0%)
Сухие хрипы	17 детей (37,0%)	28 детей (56,0%)

жестким дыханием при аускультации органов грудной клетки, сухими или влажными хрипами.

На вторые сутки после применения препарата Инспирон у детей в основной группе отмечалась явная положительная динамика обструктивного синдрома. Так, в основной группе синдром бронхиальной обструкции у 10 больных уже на 2-е сутки имел минимальную выраженность в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), а на 3-и сутки у всех детей он был практически ликвидирован. В контрольной же группе у 8 больных улучшение отмечалось лишь на 5-е сутки, а полное купирование процесса достигло своего апогея на 7–10 день, что значительно позднее в сравнении с основной группой.

Кашель у детей в обеих группах в начале заболевания был сухой, болезненный, отхождение мокроты было затруднено или полностью отсутствовало. В основной группе уже на 3-и сутки у 50% больных кашель стал влажным с хорошо отделяемой мокротой, а на 5-е сутки у 96% детей полностью исчез. Динамика положительных сдвигов кашля в контрольной группе шла более медленными темпами ($p < 0,05$) и позитивная кар-

тина стала проясняться только после 5 суток госпитализации. У 20% больных контрольной группы кашель сохранялся даже к 7 дню лечения при полном отсутствии кашля у детей основной группы. Динамика кашля в течение курса лечения исследуемыми препаратами продемонстрирована на рисунке 1, где по оси ординат отражен процент кашляющих больных, по оси абсцисс – дни терапии.

Клиническая эффективность препарата Инспирон оценивалась также по выраженности и продолжительности одышки. В основной группе к моменту поступления в стационар одышка смешанного характера была выявлена у 32 (64,0%) детей и у 25 (50,0%) детей в контрольной группе. После назначения препарата Инспирон уже на 2 сутки одышка в первой группе исчезла у 20 (62,5%) детей, а к 4 дню госпитализации у всех больных было ровное дыхание в пределах анатомо-физиологических нормативов.

В контрольной группе на 3-е сутки одышка исчезла только у 10 (40%) детей и полное угасание ее было достигнуто к 6 дню болезни, что свидетельствует о более продолжительном сохранении одышки в контрольной группе ($p < 0,05$). Вышеуказанные па-

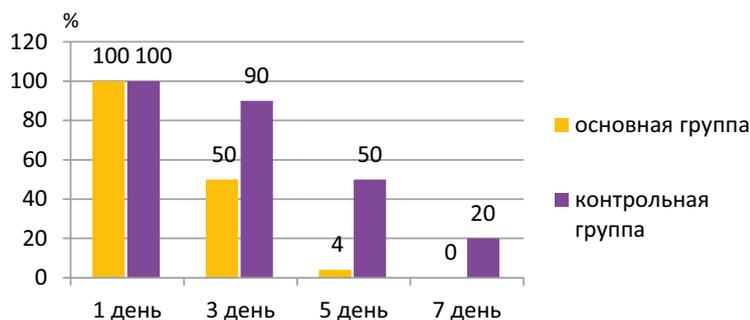


Рисунок 1. Динамика кашля у детей

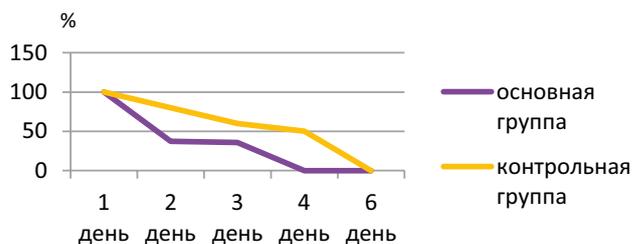


Рисунок 2. Динамика одышки в процессе лечения

параметры отображены на рисунке 2.

Назначение препарата Инспирион в составе комплексной терапии показало хорошую его переносимость. Необходимо подчеркнуть, что за весь период терапии в основной группе не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций, ларинго- и бронхоспазма. В противо-

положность этому в контрольной группе у двух детей на второй день лечения амброксомом отмечалась аллергическая сыпь, а у одного ребенка двухлетнего возраста проявления ларингоспазма.

Продолжительность госпитализации в основной группе составила в среднем 6,8 койко-дней, что су-

щественно меньше ($p < 0,05$) пребывания в стационаре больных в контрольной группе (10,2 койко-дней).

Выводы

Применение препарата Инспирион показало его высокую эффективность у детей различного возраста с заболеваниями органов дыхания вирусно-бактериальной этиологии, что привело к существенному сокращению койко-дней и снижению расходов медицинского учреждения на лечение и обслуживание больных детей.

Отмечен высокий бронхолитический и противокашлевой эффект препарата, что характеризовалось уменьшением частоты и выраженности кашля, и более легким отхождением мокроты.

Инспирион уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции бронхолегочной слизи и гиперреактивности бронхов.

Многостороннее влияние Инспириона на воспалительный процесс проявляется предупреждением развития или купированием бронхообструктивного синдрома. ■

Список литературы

1. Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля. // Человек и Лекарство – Казахстан. – 2015. – №2. – С. 2–6.
2. Klyachkina I.L. The new possibility for the treatment of acute cough. // Vestn. Otorinolaringol. – 2015. – №5. – P. 85–90.
3. Джабаева А.З. Особенности воздействия противокашлевых препаратов у детей разных возрастов. // Хабаршы. – 2011. – №4. – С. 8–10.
4. Высочина И.Л., Чернышова О.Е. Кашель у детей: механизмы и подходы к лечению. // Здоровье ребенка. – 2013. – №8. – С. 101–105.
5. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. / Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С. и соавт. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – С. 112–116.
6. Исаева В.С., Титков К.В., Ерошенко Е.А. Кашель у детей. // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №11. – С. 186–190.
7. Цыпленкова С. Быстрый путь к победе над кашлем. // Врач. – 2013. – №1. – С. 48–50.
8. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Издание второе, переработанное и дополненное. – М.: «Эхо». – 2012. – 128 с.
9. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Дифференцированный подход к терапии детей с заболеваниями органов дыхания. // Лікарю-практику. – 2015. – №3. – С. 59–61.
10. Самсыгина Г.А. Фенспирид: что показал 16-летний опыт использования у детей. // Педиатрия. – 2014. – 4. – С. 36–38.
11. Овсянникова Е.М., Глухарева Н.С. Эффективность и безопасность применения эреспала (фенспирида гидрохлорида) при лечении острых респираторных инфекций у детей первых месяцев жизни. // Педиатрия. – 2009. – №1. – С. 101–103.
12. Riabova M.A. The use of eurespal for the treatment of chronic laryngitis. // Vestn. Otorinolaringol Journal. – 2011. – №1. – P. 70–73.
13. Kim I.A., Nosulia E.V. Pathogenetic correction of postoperative inflammation in modern rhinosurgery. // Vestn. Otorinolaringol. Journal. – 2010. – №4. – P. 78–81.
14. Zawisza E. Effectiveness and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. // Polish Journal of Otolaryngology. – 2005. – №1. – P. 32–40.
15. Pirozyński M., Skucha W., Słomiński M. The effect of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. // Polski Merkuriusz Lekarski Journals. – 2005. – №110. – P. 193–217.
16. Plusa T., Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MONw Warszawie. Polski Merkuriusz Lekarski – Journals. – 2005. – №109. – P. 32–36.
17. Zielenik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D. Usefulness of fenspiride in the treatment of acute otitis media in children. Oddział Otolaryngologiczny SZPZOZ w Warszawie. Polski Merkuriusz Lekarski – Journals. – 2005. – №18 (108). – P. 624–628.

УДК 616.3-002-036.12-053.7

Тяжелое течение болезни Крона у подростка 16 лет (клинический случай из практики)

БелГУ
BELGOROD STATE
UNIVERSITY (BSU)

Т.А. Крючкова, Е.Н. Вакулина
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

Представлен клинический случай тяжелого течения болезни Крона (БК) у девушки-подростка 16 лет. Отмечены клинические и инструментальные особенности указанного заболевания. Представлены этапы диагностического поиска и эффективность стандартных методов терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона, тяжелое течение, подросток.
Т.А. Kryuchkova, H.N. Vakulina

Severe course of Crohn's disease in adolescent (clinical case report)

Belgorod National Research University, Belgorod

Presented clinical case severe Crohn's disease (CD) in girl-teenager of 16 years. Noted clinical and instrumental characteristics of the disease. Represented stages diagnostic search and the effectiveness of standard methods of treatment.

Keywords: Crohn's disease, severe course, adolescent.

Болезнь Крона (БК) – наиболее серьезная и вместе с тем недостаточно изученная проблема детской гастроэнтерологии. Рост частоты встречаемости БК во всем мире был отмечен 6–8 лет назад, в том числе и у грудных детей, что вызвало новую волну повышенного интереса к этой проблеме [Потапов, 2010; Корниенко, 2016]. Причины этого заболевания остаются неизвестными, механизмы развития не до конца ясны [Захарова и др., 2009; Румянцева и др., 2016]. В последнее время во всем мире люди стали чаще страдать болезнью Крона. Замечено также, что болезнь Крона больше распространена в западных странах, в северных регионах и обычно встречается у людей с высоким социально-экономическим уровнем.

Впервые описание болезни представлено американским гастроэнтерологом Б.Б. Кроном в 1932 г., в честь которого она впоследствии была названа. БК

представляет собой хроническое воспалительное заболевание пищеварительного тракта неизвестной этиологии с возможностью поражения любого его отдела от ротовой полости до перианальной области, характеризующееся прерывистым (сегментарным) трансмуральным поражением слизистой и широким спектром кишечных и внекишечных клинических проявлений [Белоусова, 2012].

Согласно данным зарубежных авторов, большинство детей с БК – это подростки, средний возраст которых составляет 12 лет. Как правило, заболевание возникает в молодом возрасте между 15 и 30 годами. Значительно реже заболевание встречается в возрасте до 7 лет, а сообщения о заболевании детей в возрасте до 1 года являются единичными [Корниенко, 2016]. В литературе имеются противоречивые данные относительно полового состава больных

детей: согласно одним данным, заболеваемость среди обоих полов относительно эквивалентна (соотношение мальчиков к девочкам 1:1,1), по другим данным, мальчики заболевают БК почти в два раза чаще [Fumiaki Ueno, et al., 2013]. В мировой литературе имеются противоречивые сведения об особенностях течения БК у детей, отсутствует единая точка зрения на диагностическую значимость клинических, эндоскопических и морфологических критериев [Dignass et al., 2010; Kappelman et al., 2011; Michael J. Rosen, 2015].

Согласно современным представлениям, патогенез БК – это крайне сложное взаимодействие самоподдерживающихся патологических процессов, возникающих на фоне генетической предрасположенности к развитию аберрантного иммунного ответа как со стороны иммунной системы в целом, так и локальной иммунной системы в частности, происходя-

щее в присутствии неизвестного триггерного фактора, возможно инфекционного [Захарова и др., 2010; Rieber et al., 2012].

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза БК, причины заболевания остаются неизвестными. Признанным считается мультифакториальный генез хронических воспалительных заболеваний кишечника [Гурова, Кильдиярова, 2016]. Предполагается, что при БК наблюдается дефект в одном из рецессивных генов, контролирующих иммунный ответ против этиологического агента. Было доказано, что у больных с данной патологией наиболее часто встречаются гены HLA DR1 и DQw5 [Насыхова, 2012].

Медикаментозная терапия является основным методом лечения БК у детей. Она включает применение основных и вспомогательных препаратов. Тактика лечебных мероприятий согласно международным и российским стандартам включает использование помимо охранительного режима и диетотерапии (диета №4 с исключением молочных продуктов или переход на полное энтеральное питание специализированными смесями) противовоспалительных препаратов первого ряда – 5-аминосалициловой кислоты (с «носителями» сульфасалазин и препараты «чистой» 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – пентаса, салофальк, месакол и пр.) и кортикостероидов (системных – преднизолон, гидрокортизон и топических – будесонид).

За последние годы был опубликован ряд согласительных документов, посвященных болезни Крона – Европейский консенсус ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [Mahadevan U., 2011; Белоусова Е.А., 2012; Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект), 2013; Michael J. Rosen, 2015] и консенсус рабочей группы ESPGHAN

(European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), который был суммирован как «Protocriteria» [IBD Working Group of the ESPGHAN, 2005]. В представленных документах в настоящее время рекомендовано применение более агрессивной терапии в педиатрии, включая иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, метотрексат) и антицитокиновую терапию (инфликсимаб и адалимумаб).

Предлагаемые схемы терапии направлены на купирование острых атак болезни, предупреждение рецидивов, опасных для жизни осложнений и обеспечение адекватного качества жизни пациентов.

В связи с трудностями диагностики воспалительных заболеваний кишечника в педиатрии представляем клинический случай диагностики БК у девушки-подростка и тактики лечебных мероприятий.

Пациентка Н., 16 лет, впервые поступила в отделение приемного покоя ГДБ г. Белгорода 17.08.2015 г. с жалобами на снижение аппетита, периодическую тошноту и рвоту, выраженные приступообразные боли в животе, значительную потерю веса, жидкий стул, отсутствие менструаций в течение 6 месяцев (с 03.2015 г.), общую слабость, периодические подъемы T° тела до $37,5^{\circ}$ – 38° С.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась у здоровых родителей, от первой беременности и родов, протекавших без патологических особенностей. Вес девочки при рождении был 3000 г., длина тела – 51 см, на грудном вскармливании находилась до 1,5 мес., а затем из-за гипогалактии у матери была переведена сначала на смешанное, а в последующем на искусственное вскармливание. Сроки прикормов и корректирующих добавок на первом году жизни осуществлялись согласно возрасту. Из пере-

несенных заболеваний: острые респираторные инфекции, ветряная оспа в возрасте 3 лет. Ребенок привит по возрасту. Реакций на проведение профилактических прививок не отмечает. Аллергологический анамнез отягощен из-за проявлений пищевой аллергии в виде аллергической пятнистой и зудящей сыпи на коже лица и туловища после приема цитрусовых и шоколада.

Из анамнеза настоящего заболевания известно, что ребенок впервые заболел полгода назад, когда впервые появились жалобы на периодические ноющие боли в животе в околопупочной области, диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты, не связанные с приемом пищи, снижение аппетита. Находилась на стационарном лечении в ЦРБ по месту жительства с диагнозом: хронический гастрит. Данных о проведенном лечении в стационаре по месту жительства нет. После выписки из ЦРБ заметного улучшения самочувствия больная не отмечала. Боли в животе сохранялись, появились изменения характера стула – запоры чередовались диареей; значительно снизился аппетит. В течение месяца пациентка потеряла в массе тела в среднем около 20 кг, появилась гиперемированная пятнистая сыпь на коже нижних конечностей, прекратились мenses, в общем анализе крови отмечалась выраженная анемия. Амбулаторно проводилась медикаментозная коррекция дисбактериоза кишечника биопрепаратами, назначались антациды. Видимого эффекта от назначенного лечения не отмечала.

В начале августа 2015 г. до госпитализации в отделение №6 МБУЗ городской детской больницы (ГДБ) г. Белгорода в клинко-диагностическом центре (КДЦ) с диагностической целью была проведена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП). Заключение: гепатомегалия, жировой гепатоз. Брыжеечная и забрюшинная лим-

фоаденопатия. Для уточнения диагноза и дальнейшего лечения пациентка была госпитализирована в ГДБ г. Белгорода, где и находилась на обследовании и лечении с 17.08.2015 г. по 11.09.2015 г.

При поступлении в отделение общее состояние было расценено как тяжелое за счет абдоминального болевого, диспептического, кожного, интоксикационного синдромов, резкого снижения веса на фоне синдрома мальдигестии. Самочувствие плохое. Ребенок правильного телосложения, резко пониженного питания. При осмотре отмечалась выраженная бледность и сухость кожных покровов, периорбитальный цианоз. Вес – 34 кг, рост – 154 см. Физическое развитие очень низкое, дисгармоничное (рост – <10-го перцентиля, вес – <3-го перцентиля). Практически отсутствует подкожно-жировой слой (дефицит массы тела составлял примерно 63%). ИМТ=14,3. На коже нижних конечностей в области нижней трети голени и стоп с обеих сторон отмечается гиперемированная полиморфная пятнисто-папулезная сыпь размером от 0,5 до 1,0 см в диаметре, на фоне которой отмечаются пустулезные элементы с изъязвлениями в центре. Элементы гангренозной пиодермии видны в большей степени на коже голени. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна. Зев не гиперемирован. Язык влажный, обычного размера, сосочки развиты хорошо, обложен белым налетом на всем протяжении. ЧД – 18 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, обе ее половины одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно – над легкими звук ясный, легочный. В легких при аускультации определяется везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Границы относительной тупости сердца при перкуссии соответствуют возрастной норме. Тоны сердца при аускультации приглуше-

ны, ритмичные, ЧСС – 82 удара в минуту. АД – 110/75 мм рт.ст. на обеих руках. Видимых отеков нет. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации определяется выраженная болезненность в пилородуоденальной и илеоцекальной областях. При глубокой пальпации живота в левой подвздошной области пальпируется сигмовидная кишка в виде тяжа размерами 2,0×2,0 см, болезненна, малоподвижна, спазмирована, плотноэластической консистенции. В илеоцекальной области пальпируется болезненный инфильтрат размером 3,0×4,0 см. Печень – у края реберной дуги, селезенка не выступает из-под края реберной дуги. Стул – 2–3 раза в сутки, коричневого цвета, разжижен, без патологических примесей, крови и резкого запаха. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание – без патологических особенностей.

На основании жалоб при поступлении, анамнеза жизни и заболевания, а также объективных данных клинического осмотра впервые был выставлен предварительный диагноз: субтотальное поражение толстого и тонкого кишечника. Болезнь Крона?

Для подтверждения диагноза было назначено общепринятое и специальное рентгенологическое обследование.

Общий анализ крови (ОАК) от 17.08.2015 г.: Эр. – $3,53 \times 10^{12}/л$, НВ – 89 г/л, Л. – $6,6 \times 10^9/л$, Тр. – $551 \times 10^9/л$, б. – 0%, п. – 3,5%, э. – 0%, с. – 46,5%, м. – 5%, л. – 45%, СОЭ – 60 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 18.08.2015 г.: общий белок – 64 г/л, альбумин – 37 г/л, мочевины – 2,43 мм/л, креатинин – 72 мм/л, общий билирубин – 10 мкмоль/л, сахар крови – 4,18 ммоль/л, холестерин – 2,9 ммоль/л, АЛТ – 10 Ед/л, АСТ – 13 Ед/л, щелочная фосфатаза – 229 Ед/л, тимоловая проба – 1,4, кальций – 2,2 ммоль/л, хлор – 96 мм/л, СРБ – 13 г/л, сыво-

роточное железо – 10,3 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность (ОЖСС) – 29 мкмоль/л.

Анализ крови на антинуклеарные антитела (ANA) от 18.08.2015 г. – отриц.

Коагулограмма от 26.08.2015 г.: фибриноген – 3,67 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) – 92%, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,1.

Общий анализ мочи (ОАМ) от 18.08.2015 г.: уд. вес – 1030, эпителий плоский – 7–8–10 в п./зр., лейкоциты – 6–8 в п./зр., эритроциты свежие – 0–1 в п./зр., соли – оксалаты мелкие.

Анализ кала на скрытую кровь от 18.08.2015 г. – отриц.

Копрограмма от 22.08.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка – непереваренная ++, переваренная ++, крахмал – внутриклеточный +, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

УЗИ ОБП и почек от 18.08.2015 г.: косвенные признаки холецистита.

УЗИ органов малого таза от 18.08.2015 г.: органической патологии не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки от 18.08.2015 г.: без патологии.

ЭКГ от 17.08.2015 г.: синусовая тахикардия, электрическая ось сердца (ЭОС) вертикальная.

ЭФГДС от 19.08.2015 г.: дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный антральный гастрит.

Ректороманоскопия от 19.08.2015 г.: патология не выявлена.

Ирригография от 20.08.2015 г.: субтотальное сужение толстой кишки и терминальной части тонкой кишки. Рельеф слизистой на вышеперечисленном участке имеет картину «бульжной мостовой». Заключение: субтотальное поражение толстой и тонкой кишок. Болезнь Крона?

Заключение психологического обследования от 17.08.2015 г.: эмоциональная лабильность в ответ на стресс, внутреннее на-

пряжение. Даны рекомендации.

На основании жалоб при поступлении, анамнеза жизни и заболевания, клинических, лабораторно-инструментальных данных согласно Международной классификации болезни Крона (10 пересмотр) был выставлен **основной диагноз:** болезнь Крона, впервые выявленная, A₁, L₃, B₂, тяжелая форма с высокой степенью активности. Дуоденогастральный рефлюкс. Поверхностный антральный гастрит. Анемия 2 степени смешанного генеза. Гангренозная эритема.

Клиническую активность БК определяли с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI), так как он учитывает возрастные особенности детей и отражает степень тяжести заболевания ребенка. Минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 100. Чем больше сумма баллов, тем выше активность. У нашей пациентки сумма баллов составила 65, что соответствовало высокой степени активности. Помимо этого, дополнительными показателями активности воспалительного процесса являлись характерные изменения общего и биохимического анализов крови (появление лейкоцитоза в динамике, резко ускоренная СОЭ, повышение С-реактивного белка (СРБ).

Была назначена терапия в соответствии с рекомендациями, разработанными ECCO/ESPGHAN: стол индивидуальный, с исключением молочных продуктов, сырой клетчатки; в качестве базисной терапии в первые дни госпитализации был назначен препарат из группы аминосалицилатов – салофальк (месалазин) в суточной дозе 30 мг/кг, симптоматическая терапия в возрастных дозах внутрь – омепразол, эссенциальные фосфолипиды (эсливер-форте), дротаверин, фолиевая кислота, препараты лактулозы (дюфалак), флемоксин (амоксциллин), нолицин (ноर्फлоксацин), арбидол (умфеновир).

24.08.2015 г. с диагностической целью была проведена видеокколоноскопия. Заключение: болезнь Крона с диффузным поражением толстой и тонкой кишок, индекс эндоскопической активности 2–3.

Гистологическое исследование биоптата тонкой кишки от 27.08.2015 г.: поверхностный кишечный эпителий с выраженной инфильтрацией из плазмоцитов с примесью лейкоцитов.

Учитывая тяжелое течение заболевания с высокой степенью активности для индукции ремиссии к терапии были добавлены системные глюкокортикостероиды (ГКС) – пульс-терапия метипредом в суточной дозе 10 мг/кг внутривенно капельно с физиологическим раствором №3 – в комбинации с тиопуринами (азатиоприн) из расчета 2 мг/кг в сутки внутрь.

На фоне данного лечения через 10 дней терапии отмечалась видимая положительная динамика в общем состоянии и самочувствии подростка. Девочка стала более активной; уменьшился абдоминальный болевой синдром; улучшился аппетит; отмечалось повышение массы тела (+3 кг 250 г); значительно уменьшились кожные высыпания на коже нижних конечностей и практически исчезли очаги гангренозной пиодермии.

ОАК от 31.08.2015 г.: Эр. – $3,31 \times 10^{12}/л$, НВ – 87 г/л, гипохромия, Л. – $9,3 \times 10\%$, Тр. – $423 \times 10^9/л$, б. – 0%, п. – 1%, э. – 1%, с. – 65%, м. – 5%, л. – 28%, СОЭ – 50 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 26.08.2015 г.: общий билирубин – 9 мкмоль/л, АЛТ – 14 Ед/л, АСТ – 21 Ед/л.

ОАМ от 31.08.2015 г.: без патологии.

Анализ кала на скрытую кровь от 31.08.2015 г. – отриц.

Копрограмма от 31.08.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка – непереваренная +, мышечные волокна с исчерченностью – 0–1 в п./зр., мышечные

волокна без исчерченности – 0–1 в п./зр., крахмал – внеклеточный ++, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

В плане дальнейшего лечения, учитывая тяжелое течение БК у пациентки, согласно международным стандартам лечения пациентов с БК у детей, решено продолжить лечение системными ГКС (преднизолон) внутрь из расчета 1–1,5 мг/кг массы тела в сутки в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн) в прежней суточной дозе. Самочувствие ребенка на фоне проводимого лечения улучшалось: общая слабость еще сохранялась, однако нормализовалась температура тела ($36,5^\circ$ – $36,6^\circ\text{C}$), улучшился аппетит, отмечалась значительная прибавка в массе тела (+6кг=40,4 кг), боли в животе заметно уменьшились, сыпь на коже нижних конечностей исчезла, стул – 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Однако в ОАК еще сохранялась анемия, небольшой лейкоцитоз и ускоренная СОЭ.

ОАК от 07.09.2015 г.: Эр. – $3,29 \times 10^{12}\%$ НВ – 92 г/л, Л. – $10,5 \times 10\%$, Тр. – $666 \times 10\%$, б. – 0%, п. – 1%, э. – 1%, с. – 56%, м. – 6%, л. – 36%, СОЭ – 49 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 10.09.2015 г.: общий билирубин – 10 мкмоль/л, АЛТ – 34 Ед/л, АСТ – 38 Ед/л, СРБ – 15 мг/л, щелочная фосфатаза – 210 Ед, тимоловая проба – 2,0, общий белок – 66 г/л, альбумины – 36 г/л, холестерин – 4,9 ммоль/л, сахар – 4,32 ммоль/л.

Копрограмма от 07.09.2015 г.: цвет – коричневый, консистенция – мягкая, растительная клетчатка переваренная +, крахмал внутриклеточный +, жир нейтральный +, жирные кислоты +, патогенные простейшие, яйца глистов, дрожжевые грибы – не обнаружены.

ОАМ от 07.09.2015 г.: без патологии.

УЗИ ОБП от 9.09.2015 г.: диффузные изменения печени.

Несмотря на клиническое улучшение, у пациентки сохранялась активность процесса, что являлось показанием для проведения антицитокиновой терапии.

11.09.2015 г. пациентка была выписана домой с необходимыми рекомендациями со значительным улучшением общего состояния и самочувствия под наблюдением врача-гастроэнтеролога областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Белгорода для решения вопроса о выделении квоты с целью дальнейшего обследования и лечения в одной из гастроэнтерологических клиник г. Москвы.

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики БК у детей и трудность в целом дифференциальной диагностики воспалительных болезней кишечника. Зачастую единственными проявлениями этой

патологии является резкая потеря массы тела, абдоминальный болевой и диспептический синдромы. Окончательная верификация диагноза стала возможна только после проведения видеокколоноскопии и **гистологического исследования биоптата тонкой кишки**. Учитывая тяжелое течение заболевания с высокой степенью активности, подтверждена эффективность комплексной терапии системными ГКС в комбинации с азатиоприном для индукции ремиссии в соответствии с международными стандартами лечения пациентов с БК.

Таким образом, БК является мультифакторным заболеванием, причиной которого могут быть в равной степени как экзогенные, так и эндогенные факторы. Механизм развития заболевания остается до сих пор предметом

многочисленных обсуждений в научном мире. Из ведущих патогенетических механизмов можно выделить как несостоятельность иммунной системы организма в целом, так и ее участие в формировании неспецифического длительно протекающего воспаления. Диагностика БК у детей представляет большую сложность, учитывая низкую распространенность заболевания, полиморфизм клинической картины и недостаточную настороженность педиатров первичного звена в отношении этой патологии.

Представленный клинический случай поможет врачам-педиатрам вовремя заподозрить БК и направить больного ребенка в специализированное медицинское учреждение для дообследования и определения тактики лечения. ■

Список литературы

1. Белоусова Е.А. 2012. Европейский консенсус по лечению болезни Крона. – РМЖ. – (15): 741–747. Belousova E.A. 2012. Evropejskij consensus po lecheniju bolezni Krona. – RMZh. [European consensus for the treatment of Crohn's disease. RMJ]. – (15): 741–747. (in Russian)
2. Гурова М.М., Кильдиярова Р.Р. 2016. Язвенный колит у детей на современном этапе. Вопросы детской диетологии. – 14 (3): 46–47. Gurova M.M., Kil'dijarova R.R. 2016. Jazvennyj kolit u detej na sovremennom jetape. Voprosy detskoj dietologii. [Ulcerative colitis in children today. Issues of child nutrition]. – 14 (3): 46–47. (in Russian)
3. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Копейкин В.Н. 2009. Современные представления о хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей (часть 1). Вопросы практической педиатрии. – 4 (1): 39–46. Zaharova I.N., Korovina N.A., Kopejkin V.N. 2009. Sovremennye predstavlenija o hronicheskix vospalitel'nyh zabolevanijah tolstoj kishki u detej (chast' 1). Voprosy prakticheskoj pediatrii. [Modern conceptions of chronic inflammatory diseases of the colon in children (part 1)]. – 4 (1): 39–46. (in Russian)
4. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габруская Т.В., Калинина Н.М. 2016. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клинической медицины. – 44 (6): 719–733. Kornienko E.A., Krupina A.N., Gabrusskaja T.V., Kalinina N.M. 2016. Vospalitel'nye zabolevanija kishhechnika s ochen' rannim nachalom. Al'manah klinicheskoi mediciny. [Inflammatory bowel disease with a very early start]. – 44 (6): 719–733. (in Russian)
5. Насыхова Ю.А. 2012. Молекулярногенетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 18. Nasyhova Ju.A. 2012. Molekuljarno-geneticheskie aspekty razvitija vospalitel'nyh zabolevanij kishhechnika: bolezni Krona i jazvennogo kolita. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg [Molecular genetic aspects of development – inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis]. – St. Petersburg, 18. (in Russian)
6. Потапов А.С. 2010. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. – М., 13. Potapov A.S. 2010. Bolezn' Krona u detej i podrostkov. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju. [Crohn's disease in children and adolescents]. – Moscow, 13. (in Russian)
7. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). 2013. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 22 (6): 66–82. Rekomendacii Rossijskoj gastrojenterologicheskoj asociacii po lecheniju bolezni Krona u vzroslyh (proekt). 2013. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Recommendations of the Russian gastroenterological Association for the treatment of Crohn's disease in adults (draft)]. – 22 (6): 66–82. (in Russian)
8. Румянцева Г.Н., Минько Т.Н., Еремеев А.Г., Соколова И.А. 2016. Болезнь Крона у детей. Верхневолжский медицинский журнал. – 15 (1): 24–30. Rumjanceva G.N., Minko T.N., Eremeev A.G., Sokolova I.A. 2016. Bolezn' Krona u detej. Verhnevolskij medicinskij zhurnal. – 15 (1): 24–30.

- Krona u detej. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. [Crohn's disease in children]. – 15 (1): 24–30. (in Russian)
9. Терещенко С.Ю. 2009. Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии. Педиатрическая фармакология. – 6 (2): 58–66. Tereshhenko S.Ju. 2009. Bolezn' Krona u detej i podrostkov: diagnostika i sovremennye podhody k terapii. PEDIATRICHESKAYA FARMAKOLOGIJA. [Crohn's disease in children and adolescents: diagnosis and modern approaches to therapy]. – 6 (2): 58–66. (in Russian)
 10. Тюрина Т.К., Лукина Е.В., Бокова Т.А. 2015. Осложненная форма болезни Крона у подростка (описание клинического случая). Лечащий врач. – (4): 68–70. Tjurina T.K., Lukina E.V., Bokova T.A. 2015. Oslozhnennaja forma bolezni Krona u podrostka (opisanie klinicheskogo sluchaja). Lechashhij vrach. [Complicated form of Crohn's disease have a teenager (of clinical cases)]. – (4): 68–70. (in Russian)
 11. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O.M. Lémann, J. Soderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollon, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Oresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis. 2010. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. Journal of Crohn's and Colitis. – (4): 28–62.
 12. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2005. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 41: 1–7.
 13. Kappelman M.D., Galanko J.A., Porter C.Q., Sandler R.S. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. 2011. Inflammatory Bowel Disease. – 17 (5): 1125–1130.
 14. Mahadevan U., Cucchiara S., Hyams J.S., Steinwurz F., Nuti F., Travis S.P.L., Sandborn W.J., Colombel J.F. 2011. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. The American Journal of Gastroenterology. – 106 (2): 214–223.
 15. Michael J. Rosen, Ashish Dhawan, Shehzad A. Saeed. 2015. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JAMA Pediatr. – 169 (11): 1053–1060.
 16. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., Ghali W.A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H.W., Kaplan G.G. 2012. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. – 142 (1): 46–54.
 17. Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D., Hartl D. 2012. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – (6): 252–460.
 18. Fumiaki Ueno, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. 2013. Evidencebased clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. Gastroenterology. – 48: 31–72.

Впервые опубликовано в журнале «Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация», №12 (261), Выпуск 38, 2017 г., стр. 180–186.

DOI: 10.15690/vsp.v16i2.1720

Внебольничная пневмония у детей, вызванная пневмококками MLSB- и M-фенотипа: клинические случаи



Н.А. Ильенкова, И.Н. Протасова, Е.С. Соколовская
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

Залогом эффективного лечения бактериальной инфекции является быстрый и правильный подбор antimicrobial терапии. ВОЗ и ЮНИСЕФ был разработан Глобальный план действий по профилактике и контролю пневмонии (GAPPD), целью которого является ликвидация предотвратимых причин детской смертности к 2025 г. путем оптимизации диагностики и лечения. Основные возбудители пневмонии являются «прихотливыми» микроорганизмами, требующими специальных питательных сред и условий культивирования, отсутствующих во многих лабораториях. В связи с низкой результативностью этиологической диагностики выбор антибактериальной терапии при пневмонии в практике врача-педиатра, как правило, эмпирический. В статье приводится описание клинических случаев внебольничных пневмоний у детей, вызванных штаммами *Streptococcus pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам. Приведенный опыт может быть использован врачами-педиатрами в повседневной практике.

Ключевые слова: дети, пневмония, пневмококк, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия.

N.A. Ilenkova, I.N. Protasova, E.S. Sokolovskaya

Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Community-Acquired Pneumonia in Children Caused by Pneumococci of MLSB- and M-Phenotype: Clinical Cases

The key to effective treatment of a bacterial infection is a rapid and proper selection of antimicrobial therapy. WHO and UNICEF developed the Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) aimed to elimination of the preventable causes of child death by 2025 by optimizing diagnosis and treatment. The main pneumonia agents are fastidious microorganisms that require special nutrient media and cultivation conditions that are absent in many laboratories. Due to low effectiveness of the etiological diagnosis, the choice of antibiotic therapy for pneumonia in the practice of a pediatrician is usually empirical. The article describes clinical cases of community-acquired pneumonia in children caused by strains of *Streptococcus pneumoniae* with a multiple antibiotic resistance. The above experience can be used by pediatricians in everyday practice.

Keywords: children, pneumonia, pneumococcus, antibiotic resistance, antibiotic therapy.

Введение

Проблема острых пневмоний у детей привлекает пристальное внимание педиатров. Это связано как с высокой распространенностью инфекций респираторного тракта, так и с серьезностью прогноза пневмоний у детей [1]. В настоящее время известно, что пневмония как причина детской заболеваемости и смертности является управляемой [2].

В ведении пациентов с пневмонией важна своевременная антибактериальная терапия, которая определяет исход заболевания. В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представления об этиологии пневмонии у детей существенно разнятся. Микробиологическое подтверждение диагноза пневмонии связано с трудностями получения материала из очага ин-

фекции, низкой чувствительностью традиционных методов диагностики [3]. Спектр возбудителей респираторных инфекций, к которым относятся и внебольничные пневмонии, весьма разнообразен. Самым частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии у детей является пневмококк [4]. Широкое распространение пневмококковой инфекции среди детей раннего возраста об-

условлено наличием большого числа серотипов и возрастными особенностями иммунного ответа [5]. Также существенную роль в возникновении пневмонии играют *Haemophilus influenzae* тип b (до 10% случаев, преимущественно у детей в возрасте до 2 лет жизни) [6, 7] и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями (*Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) [8].

В настоящее время возбудители внебольничной пневмонии у детей часто характеризуются резистентностью к антибактериальным препаратам. В связи с этим в идеальном варианте выбор схемы антибактериальной терапии должен проводиться индивидуально с учетом возможной резистентности возбудителя, тяжести и характера течения заболевания [9]. По нашему мнению, подбор антибактериальной терапии проводится эмпирически с учетом места возникновения заболевания, фонового состояния и возраста ребенка.

Описание клинических случаев, вызванных пневмококками с множественной устойчивостью к антибиотикам, поможет повысить бдительность практикующих врачей в отношении антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей. Объектами наблюдения были два пациента в возрасте 2 и 7 лет, поступившие в стационар в 2015–2016 гг. с диагнозом внебольничной пневмонии.

Методы исследования

Бактериологическое исследование

Для бактериологического исследования использовали индуцированную мокроту, мазки из носоглотки. Для выделения чистых культур пневмококков использовали кровяной агар на основе *Columbia Agar* (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% эритроцитарной массы, а также *Chocolate Agar Base* без селективной добавки (HiMedia, Индия). Инкубация проводилась в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 ч. Идентификация пнев-

мококков проводилась на основании морфотинкториальных, культуральных, антигенных свойств (*Slidex pneumo-Kit*, bioMerieux, Франция), чувствительности к желчи и оптохину.

Серотипирование

Серотипирование *Streptococcus pneumoniae* проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя 40 пар праймеров [10]. Фрагменты *crs*-генов, имеющихся у всех капсульных штаммов *S. pneumoniae*, амплифицировали по следующему температурному профилю: 94°C – 2 мин.; 94°C – 15 сек., 56°C – 10 сек., 72°C – 15 сек., 35 циклов; 72°C – 10 мин., хранение при 4°C. Данная реакция использовалась в качестве теста, подтверждающего принадлежность к пневмококкам. Праймеры (39 пар), используемые для амплификации фрагментов *crs*-генов, кодирующих серогруппы/серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6A/6B/6C, 7F/7A, 7C/(7B/40), 8, 9L/9N, 9V/9A, 10A, 10F/(10C/33C), 11A/11D, 12F/(12A/44/46), 13, 14, 15A/15F, 15B/15C, 16F, 17F, 18A/18B/18C/18F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/22F, 23A, 23B, 23F, 24A/24B/24F, 31, 33F/(33A/37), 34, 35A/(35C/42), 35B, 35F/47F, 38F/25F, 39F, были сгруппированы в 10 мультиплексных реакций, проводимых последовательно. Амплификация проводилась на приборе Applied Biosystems по следующему температурному профилю: 94°C – 2 мин.; 94°C – 15 сек., 56°C – 10 сек., 72°C – 15 сек., 35 циклов; 72°C – 10 мин.; 4°C – хранение. Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) при ультрафиолетовом излучении ($\lambda=310$ нм) в трансиллюминаторе Modular Imager Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярного веса ДНК (100 bp DNA Ladder; Евроген, Россия).

Генотипирование

Мультилокусное сиквенс-типирование (Multibus sequence typing,

MLST) штаммов *S. pneumoniae* проводили в соответствии с международными стандартами [11]. MLST основано на изучении 7 генов «домашнего хозяйства» и определении аллельного профиля (сиквенс-типа) с использованием базы данных, размещенной на веб-сайте <http://www.mlst.net/>. Полученные данные были проанализированы с помощью программного обеспечения eBURST [12] для определения принадлежности сиквенс-типов к определенному клональному комплексу. Секвенирование проводилось компанией «Синтол» (Россия).

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам

Исследование чувствительности к антимикробным препаратам проводили диско-диффузионным методом и методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона с добавлением 2,5% крови лошади [13]. Для приготовления инокулюма использовали суточную чистую культуру *S. pneumoniae*, которую суспендировали в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по стандарту McFarland. Интерпретацию результатов проводили согласно российским клиническим рекомендациям [14] и европейским критериям ELTCAST [15]. В качестве контроля использовался штамм *S. pneumoniae* ATCC 49619. Гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, а также гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM* выявляли с помощью традиционной ПЦР с электрофоретической детекцией (см. выше).

Клинические примеры

Клинический пример 1

Больная В., возраст 2 года, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в педиатрическое отделение с жалобами на сухой приступообразный кашель, повышение температуры тела до 40°C, заложенность носа.

Заболевание началось 3 нед. назад с сухого кашля, заложенности носа. Наблюдались участковым педиатром с диагнозом острой ре-

спираторной вирусной инфекции (ОРВИ), на амбулаторном этапе получала муколитическую и противовирусную терапию. В ночь перед госпитализацией отмечались повышение температуры тела до 40°C, сухой приступообразный кашель, заложенность носа, вялость, недомогание. Известно, что девочка посещала детский сад; ОРИ болеет до 3 раз в год.

При объективном осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, снижения аппетита; ребенок вялый, капризный. Температура тела после приема парацетамола (был дан при транспортировке) снизилась до 36,8°C. Кожный покров бледно-розовый, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет густого слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии отмечается притупление перкуторного звука в верхней доле справа. При аускультации – дыхание жесткое, выслушиваются единичные крепитирующие хрипы справа в проекции 3–4-х сегментов. Частота дыхательных движений 26/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 110/мин., артериальное давление 80/50 мм рт.ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 136 г/л (105–135 г/л), эритроциты $5,3 \times 10^{12}/л$ ($4,1–5,3 \times 10^{12}/л$), тромбоциты $270 \times 10^9/л$ ($150–400 \times 10^9/л$), лейкоциты $21,3 \times 10^9/л$ ($5,0–13,0 \times 10^9/л$): палочкоядерные 8% (0,5–5%), сегментоядерные 47% (25–60%), эози-

нофилы 2% (0,5–7%), лимфоциты $39 \times 10^3/л$ ($2–8 \times 10^3/л$), моноциты $4 \times 10^3/л$ ($0–0,8 \times 10^3/л$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 32 мм/ч. (5–11 мм/ч.). В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение белков острой фазы: С-реактивный белок (СРБ) 110 мг/л (0–5 мг/л), прокальцитонин 5,7 нг/мл (0,01–0,045 нг/мл). Иммуноферментный анализ (ИФА) показал, что антитела к *M. pneumoniae* (IgA, IgG) отсутствуют, к *S. pneumoniae* (IgM, IgG) отсутствуют.

На рентгенограмме грудной клетки определялось снижение пневматизации в верхней доле правого легкого (S3), усиление легочного рисунка в верхней доле справа, корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца соответствовала норме.

При микробиологическом исследовании выявлен сплошной рост *S. pneumoniae*, серотип 19А. Генотипирование: генотип (сиквенс-тип) 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320), выявлены гены резистентности к макролидам/линкозамидам *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*. При оценке результатов антибиотикограммы (диско-диффузионный метод) выявлена устойчивость к оксацилину, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, чувствительность к ципрофлоксацину. При определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибактериальных препаратов выявлена устойчивость к эритромицину (МПК 16), азитромицину (МПК 64), клиндамицину (МПК 32); умеренная устойчивость к тетрациклину (МПК 2), пенициллину (МПК 0,125); чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал следующее лечение: антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке

250 мг 3 раза/сут. в течение 10 сут. перорально; муколитическую терапию (амброксол по 7,5 мг 2 раза/сут., 8 сут.). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не определялось.

Клинический пример 2

Больной С., возраст 7 лет, поступил в педиатрическое отделение с жалобами на влажный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,5°C, заложенность носа, слабость, вялость.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен в течение 1 нед. Заболевание началось с заложенности носа, сухого редкого кашля. Ребенок наблюдался участковым педиатром с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции, получал препараты (Кагоцел, Нурофен, Аква Марис). За 2 сут. до госпитализации у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C, была назначена антибактериальная терапия (Флемоксин солютаб); учитывая отсутствие положительной динамики, был госпитализирован в педиатрическое отделение. Известно, что ребенок посещает школу, болеет острыми респираторными инфекциями до 2 раз в год. При осмотре отмечалось состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, температура тела 37,2°C. Кожный покров бледный, умеренно влажный. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка цилиндрической формы. Дыхание через нос затруднено за счет слизистого отделяемого. При пальпации легких болезненности в межреберных промежутках нет. При перкуссии притупление перкуторного звука в нижней доле слева. При аускульт-

тации дыхание ослаблено слева, выслушиваются разнокалиберные хрипы в проекции 9-го сегмента левого легкого. Частота дыхательных движений 22/мин. SpO₂ 96%. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82/мин., артериальное давление 90/60 мм рт.ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги. Стул однородный, 1 раз/сут. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 117 г/л (105–135 г/л), эритроциты $4,1 \times 10^{12}$ /л ($4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 354×10^9 /л ($150-400 \times 10^9$ /л), лейкоциты $8,4 \times 10^9$ /л ($5,0-13,0 \times 10^9$ /л): палочкоядерные 12% (0,5–5%), сегментоядерные 72% (25–60%), лимфоциты 12×10^3 /л ($2-8 \times 10^3$ /л), моноциты 4×10^3 /л ($0-0,8 \times 10^3$ /л); СОЭ 14 мм/ч. (5–11 мм/ч.). Экспресс-тест на пневмококковый антиген в моче отрицательный.

На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции определялось усиление легочного рисунка слева в проекции S9 по типу инфильтрации легочной ткани. Корни не смещены, расширены, структурные. Тень сердца не смещена.

При микробиологическом исследовании выявлено: *S. pneumoniae* – умеренный рост, серотип 19A. Генотипирование: генотип 320 (ST 320), клональный комплекс 320 (CC 320); выявлены гены макролидрезистентности *ermB* и *mefE*, гены тетрациклинрезистентности *tetO* и *tetM*.

При оценке антибиотикограммы диско-диффузионным методом выявлена устойчивость к оксациллину, эритромицину, клиндамицину и тетрациклину. По антибиотикограмме методом серийных разведений в бульоне определена устойчивость к эритромицину, азитромицину, клиндамицину, тетрациклину со значениями МПК 16, 128, 32 и 4 соответственно; умеренная устойчивость к пенициллину (МПК 0,125), ципрофлоксацину (МПК 0,25);

чувствительность к цефтриаксону (МПК 0,125).

С первого дня пребывания в стационаре ребенок получал амоксициллин/клавулановую кислоту по 470 мг 3 раза/сут. в течение 10 сут. перорально; муколитическую терапию (амброксол по 15 мг 3 раза/сут., 10 сут.). На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение состояния. На контрольной рентгенограмме очаговых, инфильтративных изменений не выявлено.

Обсуждение

В последнее десятилетие во всем мире отмечается рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, в т.ч. бактерий-возбудителей внебольничной пневмонии. *S. pneumoniae* – основной возбудитель внебольничной пневмонии – во всем мире демонстрирует рост устойчивости к макролидам и родственным антибиотикам (линкозамидам и стрептограмину) [16]. Резистентность к данным группам препаратов обусловлена двумя основными механизмами – модификацией мишени действия антибиотика (рибосом) и эффлюксом (активным выведением антибиотика из клетки) [17, 18]. Рибосомальные изменения обусловлены метилтрансферазой, кодируемой геном *ermB*, которая метилирует остаток A2058 домена V 23S-РНК; в результате формируется так называемый MLSB-фенотип (перекрестная устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину B). Активный выброс антибиотика из клетки обусловлен геном *mefE*, кодирующим эффлюксный «насос», обуславливающий так называемый M-фенотип, устойчивый к 14- и 15-членным макролидам (эритромицину, азитромицину, кларитромицину и рокситромицину) [17].

Большинство макролидрезистентных штаммов также проявляют устойчивость к тетрациклину. Это связано с инсерцией (вставкой) гена *ermB* в конъюгативные и композитные транспозо-

ны семейства Tn916, несущие ген *tetM*, кодирующий протеины «защиты рибосом» [18].

Во многих случаях резистентность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам имеет клональную специфичность [19]. В последние годы отмечается возрастание роли пневмококков, относящихся к глобально распространенным клональным комплексам, в возникновении многих инфекционных заболеваний, включая и внебольничную пневмонию [20].

Особую роль играют представители мультирезистентного клона Taiwan^{19F}-14 (PMEN 14) [19], к которым относятся и пневмококки серотипа 19A (ST 320), выявленные у наших пациентов. Полученные данные свидетельствуют о наличии у обнаруженных нами пневмококков двух механизмов резистентности к макролидным антибиотикам, что не позволяет рекомендовать макролиды в качестве стартовой антибактериальной терапии.

В настоящее время, согласно российским рекомендациям, в качестве препаратов первого выбора при внебольничной пневмонии рекомендуется амоксициллин или амоксициллин/клавуланат [21]. При этом у штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у обследованных нами больных, наблюдается умеренная устойчивость к пенициллину. Это диктует необходимость дальнейшего постоянного изучения резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам, а также анализа связи обнаруживаемых изменений с применением различных антимикробных препаратов и другими факторами, способными влиять на возникновение и распространение резистентных штаммов [8].

Диагностика внебольничной пневмонии на основании клинических симптомов сопряжена с существенными трудностями, в диагностике имеет значение сочетание клинических проявлений [3]. Эксперты ВОЗ считают, что в типичных случаях для пневмонии

характерны лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипное, боль в грудной клетке, при физикальном обследовании – локальное укорочение перкуторного звука при перкуссии легких, при аускультации возможны ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые хрипы, бронхофония [2, 22]. В приведенных клинических случаях диагноз внебольничной пневмонии подтвержден клиническими проявлениями. В свою очередь, вышеописанные физикальные симптомы наблюдаются только у 50–70% детей с пневмонией, в то время как их отсутствие не исключает пневмонии [8, 22]. В связи с этим российские эксперты считают целесообразным проведение рентгенографии грудной клетки у всех детей с подозрением на пневмонию [8]. При диагностике пневмонии важным и обязательным является проведение рентгенологического исследования легких [23], которое позволяет оценить размеры инфильтрации легких и их распространенность, наличие или отсутствие плеврального выпота, наличие или отсутствие деструкции легочной паренхимы. У наблюдаемых пациентов диагноз был подтвержден именно рентгенологическим исследованием легких.

В общепринятый стандарт диагностики внебольничной пневмонии включен подсчет количества лейкоцитов и их формулы. Лейкоцитоз более $10-12 \times 10^9/\text{л}$ и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции, что мы отмечаем у пациентки в первом клиническом случае. В целом изменения в общем анализе крови при внебольничной пневмонии обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [3]. Поэтому во втором клиническом случае данные анализа крови не отрицают диагноз пневмонии у ребенка. Значительное повышение СРБ и прокальцитонина в первом клиническом случае характерно для пневмонии, вызванной бактериальными возбудителями. В свою очередь определение СРБ в динамике может быть использовано для оценки эффективности терапии [22]. Чтобы определить необходимый объем медицинской помощи, нашим пациентам в зависимости от возраста была проведена оценка тяжести внебольничной пневмонии на основании ключевых критериев, предлагаемых в монографии Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS)

[4], и в приведенных случаях подтверждена средняя степень тяжести пневмонии.

Заключение

Представленные клинические случаи позволяют обратить внимание практических врачей на постановку диагноза внебольничной пневмонии, выбор и дозировку препаратов, назначаемых для стартовой антибактериальной терапии, и последующий мониторинг состояния ребенка. Учитывая возрастание этиологической роли антибиотикорезистентных пневмококков, следует в обязательном порядке проводить этиологическое подтверждение диагноза.

Источник финансирования

Не указан.

Financing source

Not specified.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interests

Not declared.

Orcid

Н.А. Ильенкова <http://orcid.org/0000-0001-8058-7806>

И.Н. Протасова <http://orcid.org/0000-0001-6521-8615>

Е.С. Соколовская <http://orcid.org/0000-0002-5351-5433> ■

Список литературы

1. Бондарь Г.Н. Акустическая и клиничко-рентгенологическая характеристика нарушений в легких у детей при внебольничной пневмонии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Воронеж; 2010. – 39 с. [Bondar' G.N. Akusticheskaya i kliniko-rentgenologicheskaya kharakteristika narushenii v legkikh u detei pri vnebol'nichnoi pnevmonii. [dissertation abstract] Voronezh; 2010. – 39 p. (In Russ).]
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. [WHO. Fact Sheet. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>. Ссылка активна на 30.04.2016.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – М.: Оригинал-макет; 2015. – 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Original-maket; 2015. – 64 p. (In Russ).]
4. Esposito S., Patria M.F., Tagliabue C., et al. CAP in children. European Respiratory Monograph. 2014; 63: 130–139. doi: 10.1183/1025448x.10003913.
5. Острые респираторные заболевания у детей. Пособие для врачей. – М.; 2002. – 70 с. [Ostrye respiratornye zabolvaniya u detei. Posobie dlya vrachei. Moscow; 2002. – 70 p. (In Russ).]
6. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. – М.: Миклош; 2006. – 279 с. [Samsygina G.A. Infektsii respiratornogo trakta u detei rannego vozrasta. Moscow: Miklosh; 2006. – 279 p. (In Russ).]
7. Горбунов С.Г., Горелов А.В., Демина А.А., и др. Клиническая характеристика пневмоний у детей, обусловленных *Haemophilus influenzae* типа b // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Т. 81. – №4 – С. 30–34. [Gorbunov S.G., Gorelov A.V., Demina A.A., et al. Clinical characteristic of pediatric pneumonia due to *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatriia*. – 2002; 81 (4): 30–34. (In Russ).]
8. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. – М.: Оригинал-макет; 2010. – 64 с. [Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detei: rasprostranennost', diagnostika, lechenie, profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma. Moscow: Original-maket; 2010. – 64 p. (In Russ).]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», Т. 16, №2, 2017 г., стр. 175–179.

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

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

УДК: 616.1/9

Болезнь Хантера (мукополисахаридоз 2 типа) в практике участкового врача–педиатра



М.В. Луньков, А.В. Скворцова, Е.М. Скворцова, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике мукополисахаридоза 2 типа.

Ключевые слова: болезнь Хантера, МПС, мукополисахаридоз 2 типа, элапраза, мужской пол, генетика, дисморфия, гликозаминогликаны, ГАГ.

M.V. Lunkov, A.V. Skvortsova, E.M. Skvortsova, V.V. Skvortsov. VSMU

Hunter disease (mucopolysaccharidosis type 2) in pediatrician practice

This article is devoted to the issues of etiology, pathogenesis, clinical symptoms, approaches to diagnosis, therapy and prevention of type 2 mucopolysaccharidosis.

Keywords: Hunter's disease, MPS, mucopolysaccharidosis type 2, elapraza, male gender, genetics, dysmorphia, glycosaminoglycans, GAG.

Мукополисахаридозы – наиболее часто встречающиеся болезни накопления в педиатрической практике. Первое упоминание о мукополисахаридозах появились в 1971 году, когда С. Hunter описал у двух братьев 8 и 10 лет необычные сочетания изменений опорно-двигательного аппарата с гепатосплено- и кардиоmegалией, небольшим снижением интеллекта. Спустя два года G. Gurler наблюдала идентичную, но более тяжелую клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не бывших родственниками. В дальнейшем внешнее сходство пациентов с фигурами, украшавшими собор Парижской Богоматери, послужило основанием для объединения данной группы заболеваний под названием «гарголизм» (от фр. gargouille (гаргуля)) [2].

Этиология и патогенез

Болезнь Хантера – это хроническое прогрессирующее метаболическое генетическое заболевание, почти исключительно развивающееся у мальчиков. Вызывается наследственным дефицитом или отсутствием лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Фермент I2S необходим для разрушения специфических гликозаминогликанов (ГАГ). Дефицит или отсутствие I2S приводит к значительному накоплению ГАГ во всех клетках, тканях и органах. Специфическое воспаление реализуется путем активации фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и апоптоза (гибели) клеток [5].

Клиника

МПС II (болезнь Хантера – БХ) типа наследуется по рецессивно-

му, сцепленному с X-хромосомой типу, болеют мальчики, девочки являются здоровыми носителями патологического гена. Распространенность заболевания колеблется в пределах 1:100 000 и 1:170 000 родившихся мальчиков [1].

Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера является клинически гетерогенным заболеванием. Начальные симптомы заболевания проявляются как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, чаще всего в диапазоне от 2 до 4 лет. Возможна разная скорость прогрессирования болезни с развитием задержки роста, деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, обструкции верхних дыхательных путей и рецидивирующих отитов. При тяжелых формах БХ поражается ЦНС (вариант II A), прогрес-



сирует умственная отсталость, больные к подростковому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При «мягких» формах МПС II (вариант II В) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно появление гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных с МПС II типа характерен так называемый туннельный синдром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [3, 7].

Клинические проявления при БХ могут быть разделены в зависимости от поражаемых органов и систем:

1. Симптомы, связанные с патологией ЛОР-органов и респираторной системой обусловлены накоплением ГАГ в носоглотке и по ходу дыхательных путей, что клинически проявляется: увеличенным языком, миндалинами и аденоидами, которые вносят вклад в обструкцию верхних дыхательных путей, шумное дыхание и храп, возможна трахеомалация, которая может вести к проблемам при эндотрахеальной интубации, поражение верхних дыхательных путей в результате накопления

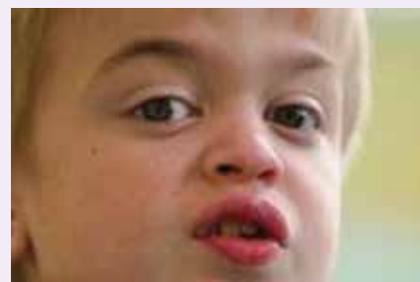
ГАГ в мягких тканях горла и трахеи, что может вызвать эпизоды обструктивного апноэ во время сна [2, 3].

2. Кардиологические проявления чаще обусловлены не только аномальным накоплением дерматан- и гепарансульфата в сердце и кровеносных сосудах, но и поражением легких, и хронической тканевой гипоксией. В связи с прогрессирующей дегенерацией клапанов сердца развиваются стеноз и/или недостаточность митрального и аортального клапанов, не исключено вовлечение в процесс всех четырех клапанов сердца. При ЭхоКГ у большинства больных определяется регургитация на различных клапанах.

3. Костно-суставные изменения многочисленны и разнообразны. Нередко наблюдаются сгибательные контрактуры и тугоподвижность суставов конечностей, воронкообразная деформация грудной клетки, изменения таза. Возможно развитие кифоза, сколиоза, поясничного лордоза, характерна дисплазия тазобедренных суставов с переходом в остеоартроз, реактивный синовит. Наблюдается торможение роста детей. В первые годы жизни дети растут нормально, затем в возрасте 5 лет рост замедляется. После 9–10 лет



ШИРОКИЕ МЕЖЗУБНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ



ТОЛСТЫЕ ГУБЫ



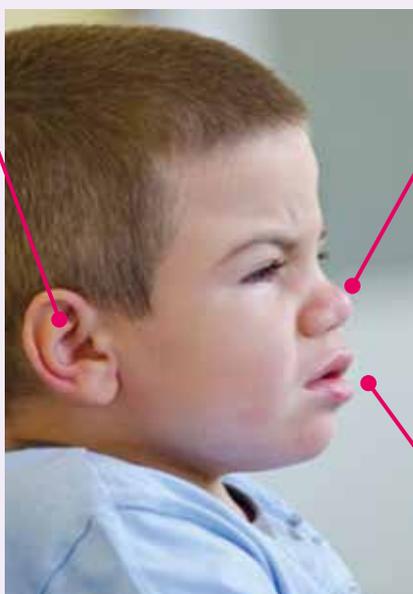
КОГТЕОБРАЗНЫЕ РУКИ

Уши

- Рецидивирующие средние отиты¹
- Дисфункция евстахиевой трубы¹
- Потеря слуха (нейросенсорная и/или вследствие поражения проводящей системы)^{1,2}

Другое

- Задержка развития и/или формирования речи³
- Большая окружность головы³
- Грубые черты лица¹
- Широкий нос, выступающие надбровные дуги, увеличенные челюсти³



Дыхательные

- Рецидивирующие инфекции дыхательных путей¹
- Хроническая ринорея¹
- Обструкция верхних дыхательных путей¹
- Синдром обструктивного апноэ сна¹
- Заложенность носа¹

Горло и зубная система

- Увеличенный язык³
- Увеличенные миндалины и аденоиды¹
- Трахеомалация³
- Неправильно расположенные зубы конической формы³



СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА



КОРОТКОЕ ТУЛОВИЩЕ И ШЕЯ

рост становится ниже 3-ей перцентили [8].

4. Нарушения органов зрения при БХ представлены иритом, пигментацией сетчатки, возможно снижение зрения, отек диска зрительного нерва.

5. Кожные покровы у больных, как правило, плотные, умеренно выражен гипертрихоз. В отдельных случаях наблюдаются узелковые изменения на коже конечностей и спины [8, 9].

6. У больных с БХ часто диагностируют грыжи (пупочную, паховую), гепатоспленомегалию.

Типичный фенотип ребенка с болезнью Хантера: грубые черты лица (могут быть слабо выражены при легкой форме), увеличенная голова, выступающие надбровные дуги, широкий нос и уплощенные ноздри, утолщенные губы и увеличенный язык, неправильно расположенные зубы конической формы, низкий рост, увеличенный живот из-за гепатоспленомегалии, грыжи брюшной стенки и/или паховых грыж, скованность и контрактуры суставов, когтеобразные руки [6, 9].

Диагностика болезни Хантера

Участие в диагностике и знание этой патологии ЛОР-врачами, педиатрами, семейными врачами имеет огромное значение для раннего выявления и направления к специалисту, чтобы помочь оптимизировать результаты лечения пациентов.

Диагностика – 1 этап

Предварительный анализ показывает высокий уровень ГАГ в моче, но:

- ❖ Не позволяет провести различие между отдельными фенотипами при разных клинических вариантах БХ;
- ❖ Не позволяет различить отдельные мукополисахаридозы, если не проводится электрофорез;
- ❖ Отрицательный результат не позволяет полностью исключить диагноз.

Диагностика – 2 этап

Рентгенография костей ребенка выявляет характерные изменения:

- ❖ Множественный дизостоз костей скелета (dysostosis multiplex).

Диагностика – 3 этап

Наиболее точная диагностика достигается с помощью определения низкой или нулевой активности I2S в лейкоцитах крови, фибробластах кожи или в сыворотке крови.

Возможна также пренатальная диагностика путем исследования амниотической жидкости или биопсии ворсин хориона (в тех слу-

чаях, когда в семье имел место синдром Хантера) [1, 2, 5].

Лечение

Патогенетическая терапия БХ

Фермент элапраза (идурсульффаза) синтезирован компанией Shire (США) для пожизненной заместительной терапии больных со II типом мукополисахаридоза.

Элапраза является рекомбинантной очищенной формой человеческой идуронат-2-сульфатазы (I2S). Идурсульффаза вырабатывается линией клеток человека, которые обеспечивают нормальный профиль гликозилирования.

Эффективность лечения оценивалась на основании клинических испытаний 96 больных с синдромом Хантера, получавших препарат в течение 53 недель. Полученные результаты сравнивались с аналогичными данными двойного слепого плацебо-контрольного анализа [5, 8] и были оценены как хорошие.

Более длительный срок лечения Элапразой позволил исследователям определить адекватную для больных еженедельную дозу препарата. Применение Элапразы в дозе 0,5 мг/кг в неделю привело к значимому улучшению составной конечной точки – снижению смертности пациентов с БХ. Отмечалось также достоверное улучшение следующих вторичных конечных точек: объем печени и селезенки, уровень ГАГ в моче.

Полученные результаты обосновали целесообразность применения Элапразы в дозе 0,5 мг/кг еженедельно. Инфузия Элапразы должна вначале осуществляться медленно, в течение 3 часов. В случае отсутствия инфузионных реакций длительность последующих инфузий может постепенно уменьшаться до 1 часа. Во время клинических исследований ни один больной не прекратил лечения из-за постинфузионных реакций [5, 8].

Во время введения препарата особое внимание должно уделяться больным с тяжелым основным



респираторным заболеванием. Инфузию таким детям необходимо проводить в стационаре; использование антигистаминных и других седативных средств этим пациентам должно быть ограничено или проводиться под тщательным наблюдением. Повышенный риск развития инфузионных реакций имеют, в первую очередь, больные с наличием повышенного уровня IgM или IgG антител. У таких пациентов наблюдались потенциально опасные для жизни анафилактические реакции [6, 7, 9].

Во время клинических исследований наиболее частыми реакциями, связанными с инфузией, были аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница), лихорадка, головная боль, гипертензия и чувство прилива крови к лицу.

У 53 из 108 больных (10%), получавших препарат Элапраза, в процессе лечения выработались антитела – IgG, IgM и IgA – к идурсульфазе, при этом ни у одного больного не было обнаружено IgE антител [3].

Симптоматическая терапия БХ

Она включает: гепатопротекторы, витамины, антиоксиданты, цитопротекторы. В комплексную терапию также целесообразно включать занятия с дефектологом и логопедом.

Необходимо подчеркнуть, что у больных с синдромом Хантера возможно развитие эписиндрома, что требует обязательной консультации и наблюдения у эпилептолога с подбором соответствующего противосудорожного препарата и определением его адекватной разовой и суточной доз [5].

В комплекс лечения при мукополисахаридозе II типа обязательно входят **физиотерапевтические процедуры**:

- ❖ электрофорез лидазы на область пораженных суставов;
- ❖ магнитотерапия;
- ❖ парафиновые аппликации;
- ❖ лазерная пунктура.

Детям необходима также санация хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта [2].

Из хирургических вмешательств для больных с синдромом Хантера наиболее значимы операции грыжесечения, аденотонзилэктомии и реже – трахеостомии. Пациенты с этим типом мукополисахаридоза, как правило, не нуждаются в проведении антиглаукоматозных операций, шунтировании гидроцефалии и протезировании клапанов сердца и тазобедренного сустава.

Следует обратить внимание, что все пациенты с БХ имеют высокий риск осложнений при анестезии, которые могут привести к летальному исходу, если не будут приня-

ты соответствующие меры. Рекомендуется только общий наркоз, который должен осуществляться в медицинских центрах, укомплектованных анестезиологами, подготовленными по проблеме ведения больных с мукополисахаридозами [2, 4].

Наибольшие надежды связывают с разработкой **генной терапии** пациентов с БХ. Исследования, проводимые на животных, являются многообещающими, но требуют дальнейшего изучения. Описано использование наночастиц, содержащих миобласты, продуцирующие идуронатсульфатазу, как формы терапии мукополисахаридоза II типа [5, 7, 9].

Прогноз и профилактика

Синдром Хантера имеет относительно благоприятное течение и прогноз, при своевременном и регулярном лечении продолжительность жизни может достигать даже 50–60 лет. Но при тяжелых формах пациенты обычно погибают до 20 лет от поражения сердца, прогрессирующей сердечной недостаточности.

Основным методом профилактики является медико-генетическое консультирование супружеских пар, имеющих вероятность рождения больного ребенка, а также проведение дородовой диагностики [7, 9]. ■

Список литературы

1. Воскобоева Е. Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов / Е. Ю. Воскобоева // Мед. генетика. 2006. Т. 5, № 10. С. 33–37.
2. Семьякина, А. Н. Мукополисахаридозы у детей / А. Н. Семьякина [и др.] // Рос. вест. перинат. и педиатрии. 2007. № 4. С. 22–29.
3. Meikle PJ et al. JAMA 1999; 281(3): 249–254.
4. Mendelsohn NJ et al. Genet Med 2010; 12(12): 816–822.
5. Cullen KA et al. National Health Statistics Reports 2009; 11: 1–28.
6. Bhattacharyya N et al. 2010; 143(5): 680–684.
7. Wraith JE et al. Eur J Pediatr 2008; 167(3): 267–277.
8. Muenzer J et al. Pediatrics 2009; 124(6): e1228–e1239.
9. Scarpa M et al. Orphanet J Rare Dis 2011; 6(1): 72–90.

УДК 616.233/.24-053.2-085

Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике



И.В. Бабаченко^{1,2} – д.м.н., Е.В. Шарипова¹ – к.м.н., Т.Л. Беликова¹

¹ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

² «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург

Задачами исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, было проанализировать динамику выраженности клинических синдромов и выделения вирусов гриппа/ОРВИ на фоне лечения препаратом Кагоцел®. Группу наблюдения составили 80 детей в возрасте 3–11 лет, госпитализированных с симптомами гриппа и ОРВИ, в комплексную терапию которых был включен препарат Кагоцел®. Проведенное исследование показало достоверное ($p < 0,001$) снижение лихорадки к третьим суткам от начала терапии с нормализацией температуры тела с четвертых суток. Синдром интоксикации преимущественно купировался ($p < 0,001$) к четвертым суткам. Катаральный синдром достоверно ($p < 0,01$) снижался с третьих до седьмых суток терапии. Элиминация респираторных вирусов по результатам ПЦР к 5–6-м суткам от начала терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто снижалось выделение вирусов гриппа В и А, РС-вируса (86 и 53,8, 71,4% соответственно), реже отмечена элиминация риновирусов (33,3%). Сопоставление результатов проведенного исследования с литературными данными показало однонаправленность динамики клинических синдромов гриппа/ОРВИ при включении в терапию Кагоцела, его хорошую переносимость у детей с трех лет как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: лечение гриппа и ОРВИ, дети, индуктор интерферонов, элиминация вирусов гриппа и ОРВИ.

I.V. Babachenko^{1,2} – MD, E.V. Sharipova¹ – PhD in medicine, T.L. Belikova¹

¹ Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Hospital- and clinic-based approaches to the treatment of ARVI in children

The objectives of the study conducted at the Research Institute of Children's Infections of Federal Medical and Biological Agency was to analyze the changes in the severity of clinical syndromes and isolation of influenza/ARVI viruses during treatment with Kagocel®. The study group consisted of 80 children aged 3–11 years who were hospitalized with symptoms of influenza and ARVI, whose complex therapy included Kagocel®. The study showed a significant ($p < 0,001$) reduction of fever on day 3 of therapy with normalization of body temperature from day 4. The intoxication syndrome was in most cases relieved by day 4 ($p < 0,001$). Catarrhal syndrome significantly ($p < 0,01$) decreased from day 3 to day 7 of therapy. The elimination of respiratory viruses based on PCR results by day 5–6 of therapy with Kagocel® amounted to 57,1%. The most frequently observed reduction of isolated viruses was recorded for influenza B, A and RS-virus (86, 53,8, 71,4% respectively), and rhinovirus was eliminated less frequently (33,3%). Comparison of the results of the study with the literature data demonstrated correlation of the changes in clinical syndromes of influenza/ARVI if Kagocel® was included in therapy, as well as its good tolerability in children from three years at hospitals and in outpatient settings.

Keywords: treatment of influenza and ARVI, children, interferon inducer, elimination of influenza virus and ARVI.

Введение

Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включающие грипп и ОРВИ негриппозной этиологии, занимают первое место среди всех инфекци-

онных заболеваний (более 90%) и являются многочисленной, полиэтиологической группой заболеваний, которые регистрируются в течение всего года, часто в виде смешанных вирусно-вирусных

инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире гриппом ежегодно болеют от 3 до 5 млн. человек, из которых от 250 до 500 тыс. человек погибают от этого заболевания

и его осложнений [1]. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и ОРВИ [2]. Дети, особенно раннего возраста, не только являются самой уязвимой группой населения, доля которых в возрастной структуре гриппа и ОРВИ составляет от 50% до 75%, но и наиболее часто госпитализируются в связи с осложненным течением ОРВИ и гриппа [3, 4]. Экономический ущерб от гриппа и ОРВИ составляет 86% потерь от всех инфекционных заболеваний, являясь существенным экономическим бременем и обуславливая необходимость разработки эффективных и безопасных средств лечения гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии у детей [5].

Отечественный индуктор интерферонов Кагоцел® доказал свою безопасность и эффективность в терапии гриппа и ОРВИ у детей старше 3-х лет [6–10]. Кагоцел® (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер Р N002027/01 от 19.11.07) представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатника) путем химического синтеза. Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 12 мг активного вещества Кагоцел.

Механизм действия препарата реализуется через его способность индуцировать образование в организме человека «позднего» ИФН, который представляет собой смесь альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, и который длительно циркулирует в кровотоке (до 4–5 суток). Кагоцел® вызывает продукцию ИФН большинством клеточных популяций, принимающих участие в противовирусном ответе: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Максимальных значений концен-

трация «позднего» интерферона в сыворотке крови после приема внутрь препарата Кагоцел® достигает через 48 часов и циркулирует в кровотоке до 5 дней, что соответствует периоду вирусемии и срокам реактивации возбудителей персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями [11]. Препарат Кагоцел® при назначении в терапевтических дозах не токсичен, не канцерогенен и не накапливается в организме.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире гриппом ежегодно болеют от 3 до 5 млн. человек, из которых от 250 до 500 тыс. человек погибают от этого заболевания и его осложнений. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн. заболевших гриппом и ОРВИ

В настоящее время накоплен опыт и описаны результаты клинических исследований и наблюдательных клинических работ, позволяющих оценивать эффективность и безопасность применения препарата Кагоцел® при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 3 лет и старше. Сотрудниками кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ на базе Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 60 детей, поступавших в стационар с синдромом крупа на фоне гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии, как в виде моно- (55%), так и микст-инфекции. Авторами было показано, что в группе детей, получавших Кагоцел® на фоне симптоматической терапии, в 63,3% случаев симптомы интоксикации и лихорадки купировались к 4-му дню терапии, при этом продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем 1,7±0,4 дня, а интоксикации – 1,3±0,4 дня. В группе детей, получавших плацебо, в 56,7% случаев симптомы интоксикации

сохранялись до 5-го дня терапии, при этом средняя продолжительность симптомов интоксикации составила 2,75±0,2 дня, а лихорадки – 2,8±0,3 дня [8].

Продолжительность проявления катаральных симптомов была статистически достоверно ($p \leq 0,001$) короче в основной группе по сравнению с группой больных, получавших плацебо: в среднем 4,2±0,2 дня против 5,9±0,3 дня соответственно. Так, на фоне приема препарата Кагоцел® исчезновение сухого кашля наступало достоверно ($p < 0,001$) быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо: в среднем за 4,4±0,3 дня против 5,4±0,3 дня соответственно. У детей, получавших Кагоцел®, симптомы ларингита исчезали достоверно ($p < 0,001$) быстрее (в среднем спустя 3,2±0,1 дня), чем у детей, получавших плацебо (в среднем спустя 5,2±0,2 дня). Симптомы стеноза гортани у детей, получавших Кагоцел®, купировались ко 2-му дню терапии в 100% случаев, средняя продолжительность проявления симптомов составила 1,8±0,4 дня (против 2,4±0,2 дня у пациентов группы плацебо) [8]. Дальнейшие исследования, проведенные авторами в Инфекционной клинической больнице №1 г. Москвы в дизайне, аналогичном исследованию на базе Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы, позволили обобщить результаты у 120 пациентов с ОРВИ и гриппом, осложненным синдромом крупа, которые также свидетельствовали о сокращении длительности основных симптомов ОРВИ и стеноза гортани. У пациентов на фоне терапии индуктором интерферонов не было выявлено статистически значимой зависимости между темпами купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ и этиологией заболевания, в том числе при заболеваниях смешанной этиологии. В процессе терапии у всех больных наблюдалась хорошая переносимость препарата Кагоцел®, развития побочных реакций не отмечено [8, 9].

Хорошая переносимость Кагоцела и комплаентность при приеме препарата в амбулаторных условиях были показаны при проведении исследования эффективности препарата в составе терапии ОРВИ на догоспитальном звене оказания помощи детям (на базе городской поликлиники г. Новосибирска) [10]. Комплексную терапию с включением Кагоцела получали 30 детей (средний возраст 3,4 года) с острым ринофарингитом средней степени тяжести. Следует отметить, что аллергологический анамнез был отягощен у каждого третьего ребенка (33%), клинические признаки атопического дерматита регистрировали у 30% детей, что не являлось противопоказанием к назначению препарата. У всех пациентов в первые дни заболевания отмечено повышение температуры тела, причем 40% детей в первые 3 дня болезни получали антипиретики.

Механизм действия препарата реализуется через его способность индуцировать образование в организме человека «поздних» ИФН, которые представляют собой смесь альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью, и которые длительно циркулируют в кровотоке (до 4–5 суток)

Оценка динамики интоксикационного синдрома включала наличие или отсутствие слабости, недомогания, снижения повседневной активности и аппетита ребенка. На 3-й день лечения умеренно выраженные симптомы сохранялись у 37% обратившихся за медицинской помощью. На 5-е сутки ни у одного ребенка не было зарегистрировано лихорадки и интоксикационного синдрома.

Жалобы на катаральные явления разной степени выраженности при первичном осмотре предъявляли практически все больные. В динамике симптомы ринореи к 5-му дню лечения сохранялись только у четвертой части пациентов. Жалобы на боли в горле в начале исследования предъявля-

ли 100% заболевших. К 5-му дню лечения вышеуказанные симптомы уменьшились у подавляющего числа пациентов. На момент начала наблюдения умеренный и сильный кашель был у 57% пациентов. Отчетливая положительная динамика отмечалась к 5-му дню лечения: всего у трех человек (10%) сохранялся редкий продуктивный кашель. Объем медикаментозной терапии соответствовал стандартам ведения больных ОРЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе: этиотропное (Кагоцел®) и симптоматическое лечение. Через неделю от начала лечения полное исчезновение клинических симптомов констатировано у 74% больных, у остальных сохранялись незначительные проявления катарального синдрома в виде заложенности носа. Случаев отказа от применения данного лекарственного средства, а также нарушений режима терапии не зафиксировано. Подавляющее большинство родителей отмечали полное выздоровление (77%) или значительное улучшение в состоянии детей (23%), а также хорошую переносимость данного препарата и удовлетворение результатами лечения. Положительные отзывы получены и со стороны врачей: 73% участковых педиатров оценили результаты терапии как полное выздоровление и треть (27%) – как значительное улучшение [10].

Таким образом, представленные в литературе результаты исследования эффективности индуктора интерферонов Кагоцела по сопоставимым критериям (частоте сохранения симптомов к 5-м суткам от начала терапии и длительности клинических признаков заболевания) у 150 детей подтвердили односторонний регресс симптомов у пациентов с ОРВИ как на госпитальном, так и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Однако в предыдущих исследованиях Кагоцела не изучали влияние препарата на длительность выделения респираторных вирусов, включая вирусы гриппа.

Кагоцел® вызывает продукцию ИФН большинством клеточных популяций, принимающих участие в противовирусном ответе: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами

В связи с этими задачами наблюдательного исследования, проведенного на базе клиники респираторных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ НИИДИ ФМБА России), были:

- 1) проанализировать динамику выраженности клинических проявлений гриппа и ОРВИ на фоне терапии препаратом Кагоцел®;
- 2) оценить долю пациентов с элиминацией вирусов гриппа/ОРВИ на фоне лечения препаратом Кагоцел®.

Материалы и методы исследования

Группу наблюдения составили 80 детей, госпитализированных с симптомами гриппа и ОРВИ в разные сроки от начала заболевания, в комплексную терапию которых был включен препарат Кагоцел®. Все пациенты в соответствии с критериями включения были в возрасте от 3 лет до 11 лет включительно, у них отсутствовала аллергия и/или повышенная чувствительность к компонентам препарата Кагоцел® и имелось подписанное законным представителем пациента Информированное согласие на обработку данных, собранных в ходе текущего наблюдательного исследования.

На фоне приема препарата Кагоцел® исчезновение сухого кашля наступало достоверно ($p < 0,001$) быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо: в среднем за $4,4 \pm 0,3$ дня против $5,4 \pm 0,3$ дня соответственно [8]

Верификация диагноза и оценка длительности выделения респираторных вирусов у наблюдаемых

пациентов проводилась с помощью исследования мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL» и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот гриппа А и гриппа В и следующих возбудителей ОРВИ: РНК человеческих респираторно-синцитиальных вирусов, коронавируса, метапневмовирусов, риновирусов, вирусов парагриппа 1–4-го типов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов. Мазки из носоглотки брали у каждого пациента 2 раза: при поступлении и при выписке пациента из отделения респираторных инфекций НИИДИ (на 5–6 сутки от начала терапии). Анализ вирусологической эффективности препарата Кагоцел® проводили только у пациентов с верифицированными гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии. Группа детей с верифицированными ОРВИ составила 42 человека (53%), из которых 20 детей были больны гриппом А и/или В.

Для анализа клинической эффективности Кагоцела использовали основные критерии: выраженность и длительность лихорадки, интоксикации, катарального синдрома. Оценивали следующие симптомы интоксика-

ции: головную боль, боль в глазных яблоках, озноб, потливость, слабость, боль в мышцах/суставах, сонливость. Выраженность катарального синдрома определяли по выраженности следующих признаков: заложенность носа, выделения из носа, боль в горле, кашель, гиперемия слизистых ротовой полости, наличие сухих или влажных хрипов. Качественные признаки оценивали в баллах – отсутствие признака – 0 баллов, слабовыраженный признак – 1 балл, средне (умеренно) выраженный – 2 балла, ярко (сильно) выраженный – 3 балла. Для оценки динамики интоксикационного и катарального синдромов использовали совокупную оценку баллов с учетом всех симптомов.

Препарат Кагоцел® назначали согласно инструкции по применению по схеме:

- ❖ Детям в возрасте 3–5 лет: 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Полный курс лечения составлял 6 таблеток в течение 4 дней.
- ❖ Детям в возрасте 6–11 лет: 2 дня по 1 таблетке 3 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день. Полный курс лечения составлял 10 таблеток в течение 4 дней.

Наряду с приемом Кагоцела® пациенты получали сопутствующую симптоматическую терапию. Пациенты наблюдались до момента выписки из стационара. Общий

период наблюдения составил не менее 7 суток.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки гипотез параметрического критерия t-Стьюдента. Оценка степени влияния качественных факторов проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Результат решения представлен в графическом виде с указанием 95%-ных доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию LSD.

Результаты и обсуждение

Общая группа пациентов включала 80 детей, средний возраст которых составил $5,8 \pm 0,2$ лет. Младший ребенок 3-летний, старший – 11 лет. 50% детей в возрасте от 4 до 7 лет. 42 ребенка (52,5%) – мальчики и 38 (47,5%) девочки.

У всех пациентов при поступлении в стационар отмечали на-

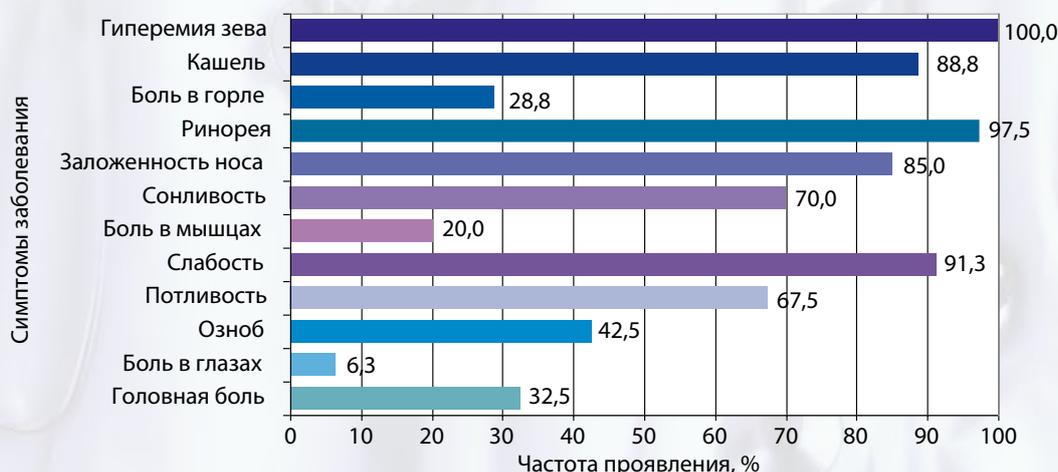


Рисунок 1. Частота проявления основных симптомов гриппа и ОРВИ

личие катарального синдрома, интоксикационного синдрома различной степени тяжести и в большинстве случаев повышение температуры тела дома и/или на момент госпитализации. Температуру тела выше 37°C в период лечения в стационаре регистрировали у 85% больных: 37,0–37,4°C – у 6%, 37,5–37,9°C – у 12%, 38,0–39,0°C – у 49%, более 39,0°C – у 18% пациентов. Среднее значение максимальной температуры оказалось равным 38,6±01°C, минимальное 37°C, а максимальное 40°C. У 49% детей максимальная температура находилась в интервале 38–39°C. Другие наблюдаемые симптомы гриппа и ОРВИ представлены на рисунке 1.

Показано, что у наблюдаемых детей при поступлении в стационар регистрировались такие катаральные симптомы ОРВИ, как гиперемия зева – в 100% случаев, ринит – 97,5%, кашель – 88,75%, заложенность носа – 85,0%. Интоксикационный синдром преимущественно выражался слабостью (в 91,25% случаев), сонливостью (в 70,0%) и потливостью как проявлением вегетативной дисфункции на фоне интоксикационного синдрома (в 67,5%). Головная боль как характерный субъективный признак интоксикации отмечалась у трети больных, что объясняется доминированием пациентов с ОРВИ негриппозной этиологии, для которых не всегда характерны выраженные проявления интоксикации, а также возрастом детей, 75% которых были дошкольного возраста и не всегда могли адекватно оценить и изложить свои жалобы. Большинство симптомов протекали в слабой или средней степени выраженности с учетом их балльной характеристики. Максимальная выраженность катаральных симптомов отмечалась по гиперемии зева (в 30,0% случаев), кашлю и ринорее (по 22,5%). Другие катаральные симптомы протекали в слабой или средней степени выраженности или отмечались в выраженной степени в единичных случаях. При физикальном обследовании на момент включения у 76,3% пациентов хрипов в легких не выслушивали. При подозрении на вирусный характер процесса в группу наблюдения также включали пациентов с признаками obstructивного бронхита.

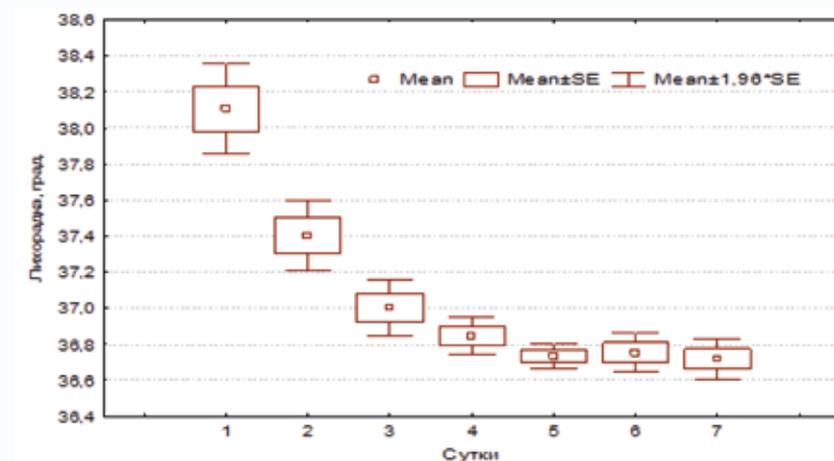


Рисунок 2. Динамика лихорадки на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела

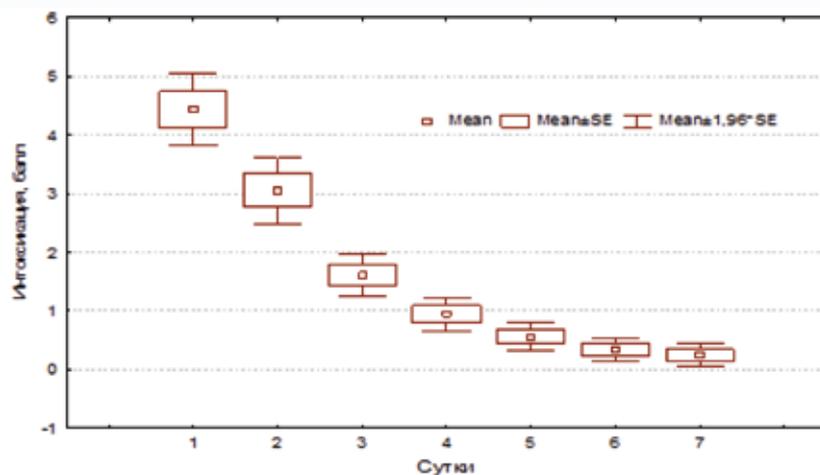


Рисунок 3. Динамика интоксикационного синдрома на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела

Выраженность синдромов оценивали по сумме баллов симптомов, характеризующих соответствующий синдром. В дальнейшем проводился однофакторный дисперсионный анализ для оценки динамики синдромов в общей группе больных гриппом и ОРВИ.

Динамика лихорадки, интоксикационного и катарального синдромов на фоне терапии представлена на рисунках 2, 3 и 4 соответственно.

Установлена высокая достоверность различий выраженности лихорадки на момент начала тера-

пии и вторым ($p < 0,001$), а также третьим ($p < 0,001$) днями лечения. При этом лихорадка снизилась до 37,0°C к третьим суткам от начала лечения, а с четвертых суток температура была менее 37,0°C. Таким образом, можно считать нормализацию температуры с третьих суток терапии.

Установлена высокая достоверность различий выраженности интоксикационного синдрома с первых по четвертые сутки ($p < 0,001$) (рис. 3). С пятых суток проявления интоксикационного синдрома минимальные, к седьмым суткам остаются незначительные проявления поствирусной астении.

Динамика катарального синдрома представлена на рисунке 4.

Установлено достоверное ($p < 0,01$) снижение проявлений выраженности катарального син-

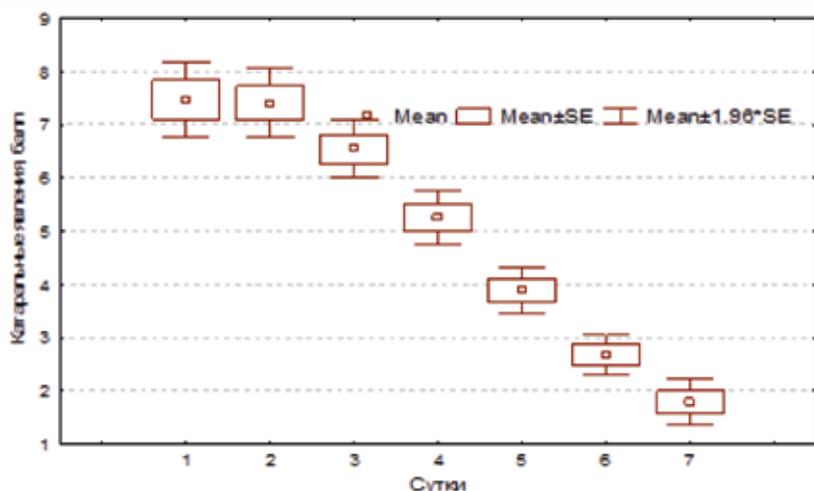


Рисунок 4. Динамика катарального синдрома в группе больных гриппом и ОРВИ на фоне комплексной терапии с включением Кагоцела

дрома с третьих суток комплексной терапии, причем к седьмому дню сохраняются лишь слабо выраженные отдельные катаральные симптомы (небольшая заложенность носа, редкий сухой кашель у отдельных больных).

При поступлении в стационар всем детям проводили исследование мазков из носоглотки методом ПЦР на респираторные вирусы.

РНК/ДНК возбудителей ОРВИ методом ПЦР удалось выявить у 53% больных. У 20 пациентов, включенных в исследование, были верифицированы вирусы гриппа (17% вирусы гриппа А, у 8% – гриппа В), исследование проходило в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом А (H1N1) pdm09 в декабре 2015 – феврале 2016 г., составивших 25% от общего числа наблюдавшихся пациентов, доля больных гриппом превысила среднегодовые значения (12–16%) [12]. РНК вирусов парагриппа были выделены у 4% пациентов, РСВ – у 9%, риновирусов – у 11%, ДНК аденовирусов – у 4%. У двух пациентов при первом обследовании были выявлены смешанные вирусно-вирусные инфекции (аденовирусная + риновирусная и грипп А + парагрипп).

Анализ динамики вирусных выделений показал, что при поступлении в стационар (при первом обследовании) вирусы респираторной группы выделяли у 42 пациентов, а на 5–6-е сутки от нача-

ла терапии – лишь у 18 пациентов, что составило 42,9%. Таким образом, в целом негативация ПЦР по окончании противовирусной терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто отрицательные результаты повторной ПЦР отмечали в отношении вирусов гриппа, причем чаще гриппа В, чем А (5 из 6; 86% против 7 из 14; 53,8%, соответственно), а также РСВ (5 из 7; 71,4%). При риновирусной инфекции негативация результата ПЦР отмечалась в 3 случаях из 9 (33,3%), при аденовирусной инфекции и при парагриппе – в 2 случаях из трех. Однако малое количество наблюдений не дает возможность сделать достоверные выводы.

Полученные данные представляют научный интерес, но о достоверности специфической активности Кагоцела в отношении определенных респираторных вирусов можно судить только при получении более полных данных на большой выборке пациентов. Представляется перспективным дальнейшее изучение влияния индукторов интерферонов на выделение респираторных вирусов.

Представленные в литературе результаты исследования эффективности индуктора интерферонов Кагоцела по сопоставимым критериям (частоте сохранения симптомов к 5-м суткам от начала терапии и длительности клинических признаков забо-

левания) у 150 детей подтвердили однонаправленный регресс симптомов у пациентов с ОРВИ как на госпитальном, так и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи

Необходимо отметить хорошую переносимость терапии препаратом Кагоцел®, отсутствие нежелательных явлений, негативных изменений со стороны лабораторных показателей (клинического анализа крови, общего анализа мочи).

Заключение

Приведенные результаты наблюдательного исследования по изучению клинической и вирусологической эффективности комплексной терапии детей в возрасте 3–11 лет, госпитализированных по поводу острой респираторной вирусной инфекции, с применением препарата Кагоцел® показали достоверное ($p < 0,001$) снижение лихорадки к третьим суткам от начала терапии с нормализацией температуры тела с четвертых суток с начала терапии. Синдром интоксикации преимущественно купировался ($p < 0,001$) к четвертым суткам. Катаральный синдром достоверно ($p < 0,01$) снижался с третьих до седьмых суток терапии. Элиминация респираторных вирусов по результатам ПЦР к 5–6-м суткам от начала терапии Кагоцелом составила 57,1%. Наиболее часто снижалось выделение вирусов гриппа А и В, РСВ, реже элиминация вирусов по результатам ПЦР отмечалась после лечения риновирусной инфекции.

Сопоставление результатов проведенного наблюдательного исследования с данными, описанными в литературе, показало однонаправленность динамики клинических синдромов гриппа и ОРВИ при включении в терапию препарата Кагоцел®, его хорошую переносимость. Учитывая удобную схему применения, это позволяет использовать его в комплексной терапии детей с трех лет жизни как в условиях стационара, так и амбулаторно. ■

Список литературы

1. Fleming D.M., Pannell R.S., Cross K.W. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. J. Epidemiol. Community Health. – 2005; 59: 586–590.
2. Ключников С.О. Острые респираторные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. – М., 2009; 36 с.
3. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. – 2008; 8: 42–45.
4. Харламова Ф.С. Грипп у детей: лечение и профилактика осложнений. Лечащий врач. – 2007; 1: 23–28.
5. Яковлева Т.В. Инфекционные и паразитарные заболевания детей: социальные и демографические аспекты. II Международный форум «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: Российский опыт», 2012. http://sites_default_filles_attachment_1_день_Яковлева.
6. Сайиткулова А.М., Тазулахова Э.Б., Сарымсаков А.А. и соавт. Биологическая характеристика новых индукторов интерферона, созданных на основе госсипола. Вопросы вирусологии. – 1984; 6: 749–751.
7. Вартамян Р.В., Сергеева Э.М., Цешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями. Детские инфекции. – 2011; 1: 36–41.
8. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Сергеева Э.М., Нестеренко В.Г., Легкова Т.П. и соавт. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел® для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста. Эпидемиология и инфекции. – 2012; 1: 32–61.
9. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. Детские инфекции. – 2015; 2: 5–11.
10. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. Лечащий врач. – 2014; 2: 1–4.
11. Галегов Г.А. с соавт. Действие препарата Кагоцел® на репродукцию вируса герпеса. Вопросы вирусологии. – 2002; 47 (4): 42–44.
12. Ровный В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... к.м.н. СПб.: ВМедА. – 2014. – 16 с.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

Показания к применению. Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы. Для приема внутрь. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев. Для лечения герпеса у взрослых назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания. Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания. В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Условия отпуска: без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5N122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

Производитель: ООО «ХЕМОФАРМ», Россия, 249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское ш., д. 62. Тел.: +7 (48439) 90-500; факс: +7 (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д.12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Торговый представитель в Республике Казахстан: ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Маметовой, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.

УДК 616.248-053.2-08-035.7

Ошибки терапии бронхиальной астмы у детей



В.Ю. Тарасевич
КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
МЗ ХК, г. Хабаровск

Представлен анализ ошибок терапии БА у детей. Выявлены наиболее частые ошибки терапии БА в детском возрасте, которые не позволяют достигнуть контролируемого течения заболевания. Разбор указанных ошибок будет способствовать своевременной и грамотной терапии, что формирует профилактику обострений болезни, а в целом – улучшению качества жизни пациента.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, терапия, ошибки.

V.Yu. Tarasevich

Postgraduate institute for public health specialists, Khabarovsk

The mistakes at the therapy of bronchial asthma in children

Analyze of mistakes in the children bronchial asthma therapy represented. The mostly often mistakes in the treatment of bronchial asthma in children, which does not allow to rich the control over disorder, are revealed. Analyze of specified mistakes will promote well-timed and competent therapy with the formation of the disease activation prevention, and, commonly, will permit to improve the quality of patient's life.

Keywords: children, bronchial asthma, therapy, mistakes.

Чего хочет педиатрический пациент с бронхиальной астмой (БА) и его родители? Безусловно, они желают нормального качества жизни. А оно зависит, прежде всего, от нормальной функции внешнего дыхания, что предполагает отсутствие симптомов астмы. Такое положение означает полный или хороший контроль астмы. Именно этого пациент и его родители хотят от лечащего врача.

Что должен знать врач, осуществляющий лечение ребенка с БА? Врач должен знать, что полный или хороший контроль астмы – это, прежде всего, адекватная терапия в зависимости от степени тяжести. Степень тяжести определяется в большинстве случаев степенью аллергического воспаления в бронхах. Следовательно, от адекватности противовоспалительного лечения, проводимого ежедневно на про-

тяжении длительного времени или постоянно, зависит выбор контролирующей или базисной терапии.

Из сказанного следует, что цель лечения бронхиальной астмы у детей – полный контроль симптомов. Именно это обеспечивает безопасность жизни ребенка, не противоречит принятым рекомендациям, соответствует современным подходам к лечению, предоставляет всем пациентам максимальные шансы, и вполне реальные.

Нами проведен анализ ведения детей, больных БА, проживающих в Хабаровске. Для анализа использованы данные, предоставленные детскими поликлиниками Хабаровска о лечении 505 детей, страдающих бронхиальной астмой. Возраст детей составил от 2 до 17 лет, 349 мальчиков и 156 девочек.

Анализ схем лечения детей, больных БА, позволил обнаружить

определенные тактические ошибки. Оказалось, более половины детей с легкой формой БА получают комбинированные препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА). В то же время дети со среднетяжелой формой получают эти же препараты только в 40% случаев. При этом средние дозы ИГКС у детей со среднетяжелой формой БА получает только 1/3, а остальные 2/3 – низкие дозы ИГКС, что соответствует объему лечения при легкой форме БА. Более того, только 58% детей с бронхиальной астмой получают противовоспалительные препараты (базисную, контролирующую терапию), при этом из них в 63% случаев пациенты получают неадекватную дозу (1 раз в день), что делает абсолютно бессмысленным проведение такой

терапии. Особое недоумение вызвал факт использования длительнодействующих бета-2-агонистов (формотерол) в виде монотерапии, что категорически запрещено даже у взрослых пациентов с БА, а тем более у детей, т.к. это способствует увеличению случаев кардиальной смерти. В представленных материалах формотерол применяется у 2 пациентов, причем в дозах, в 2 раза превышающих возрастные.

Безусловно, такой подход проявляется в неконтролируемом течении астмы и не достигается основная цель лечения, речь о которой шла выше. Данный факт иллюстрируется опять же аналитическими данными, а именно: потребность в симптоматических средствах (короткодействующих бета-2-агонистах, М-холинолитиках) составляет по представленным данным 54%.

Критической оценки заслуживает и факт использования в качестве основной терапии антигистаминных препаратов у 11% детей с БА.

Вправе ли мы ожидать хорошего качества жизни наших пациентов, достижения контроля над БА при таких подходах к диагностике и лечению?

Ошибки терапии детей с БА можно условно распределить на ошибки контролирующей терапии и ошибки терапии острого периода (обострения).

Для иллюстрации ошибок, связанных с терапией БА у детей, приводим типичные клинические примеры.

Ошибка 1. Отсутствие элиминационных мероприятий.

Клинический пример. Лев К., 6 месяцев. Беременность матери протекала без патологии, роды в срок. Ребенок получает грудное вскармливание. У матери аллергия в форме аллергического ринита на эпидермис собак. С первого месяца жизни пациента беспокоит нарушение носового дыхания (заложенность носа). Домашних животных в доме нет. Анамнез заболевания представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Анамнез заболевания ребенка

При амбулаторном приеме у педиатра выявлен синдром Иценко-Кушинга, затрудненное носовое дыхание, при аускультации выслушиваются по всем полям разнокалиберные влажные и сухие свистящие хрипы, ЧДД 36 в минуту.

Мальчик получает грудное вскармливание, мама безмолочную диету не соблюдает, прикормы не введены. На амбулаторном приеме у аллерголога устанавливается диагноз: «аллергия на белки коровьего молока. Бронхиальная астма. Аллергический ринит». Специалистом назначается лечение в форме диетотерапии, а именно: ребенок переводится на аминокислотную смесь на 14 дней. Постепенно снижается и в последующем отменяется преднизолон, но сохраняется пульмикорт 1 мг/сут. на 3 месяца. При повторном осмотре аллергологом через 14 дней зафиксирована положительная динамика: купирован бронхообструктивный синдром (БОС), восстановилось носовое дыхание, преднизолон отменен. В связи с этим рекомендовано: питание смесью «Нутрилон аминокислоты» до 12 месяцев, введение безмолочных прикормов, продолжение базисной терапии пульмикортом 1000 мкг/сут. до 3 месяцев с последующей редукцией дозы. При осмотре ребенка в 12 месяцев жалоб не отмечено, физикальное обследование без особенностей, обструкций не было. С учетом вышеперечисленного сделано заключение: на момент осмотра ребенок

здоров, базисная терапия не показана.

Данный пример иллюстрирует тот факт, что даже наращиваемая гормональная терапия не обеспечивает контроль БА, при условии сохранения действия этиологического провоцирующего фактора. Поэтому прежде чем увеличивать объем контролирующей терапии, необходима элиминация причинного фактора.

Ошибка 2. У 38% детей с симптомами БА в форме персистирующего кашлевого синдрома, персистирующих БОС с ведущим бронхоспазмом на фоне ОРИ или без таковой назначаются только курсы беродуала в течение 7, 10, 14 дней.

Клинические примеры. Максим Л., 3 года, основная жалоба на частую ежемесячную заболеваемость, которая протекает с температурой и без таковой. Ведущим является кашлевой синдром, при этом кашель сухой, больше выражен в вечернее, ночное и утреннее время, при физической и эмоциональной нагрузке. В связи с этим периодически получает муколитики, ингаляции с беродуалом, на фоне которого кашель купируется, но быстро появляется вновь. Ребенок имеет топическую наследственность по матери, находился на раннем искусственном вскармливании, на первом году жизни имел симптомы атопического дерматита.

Миша Б., 3 года, получал до 9 месяцев грудное вскармливание. У бабушки по линии матери бронхиальная астма. У ребенка в анамнезе на фоне ОРИ имеет место БОС, по поводу чего назначались курсы беродуала на 7–10 дней в виде ингаляций. Ответ на данную терапию положительный. С 1,5 года беспокоит кашель ночного и утреннего характера, при крике и беспокойстве. При крике мать отмечает эпизодическое появление свистящего дыхания.

В обоих случаях диагноз БА не установлен, контролирующая терапия не назначена, только эпизодический прием беродуала.

Это приводит к тому, что симптомы на период приема препарата купируются, но очень быстро возобновляются через короткий промежуток времени. Вновь повторяются терапевтические курсы короткодействующих бронхолитиков (КДБА) различной продолжительности с коротким эффектом в отношении симптомов бронхиальной гиперреактивности. Такая тактика приводит к позднему началу противовоспалительной терапии и как результат к неконтролируемому течению заболевания.

Ошибка 3. Не производится оценка адекватности лечения через 2–3 недели от момента назначения инициальной терапии.

Срок в течение трех недель стартовой контролирующей терапии достаточен для оценки динамики формирования контроля. Пациент должен прийти на повторный прием для оценки степени контроля и решения вопроса о дальнейшем объеме контролирующей терапии. Однако в 34% случаев контрольный прием не назначается, контроль заболевания не оценивается, коррекция качества и объема терапии не производится. Для поддержания контроля пациенты самостоятельно используют КДБА (неконтролируемое течение). Такая терапия продолжается месяцы и годы.

Клинический пример. Денис Х., 6 лет. В марте 2015 года в стационаре установлен диагноз

«бронхиальная астма, персистирующая, среднетяжелая, обострение, приступ среднетяжелый». Базисная терапия – серетид по 125 мкг/25 мг дважды в сутки. Контрольный осмотр назначен через 3 месяца. В течение указанного периода отмечались жалобы на периодический кашель, затрудненное дыхание, при этом сохранялись признаки гиперреактивности при исследовании функции внешнего дыхания (положительная проба с сальбутамолом). Через 3 месяца при осмотре ребенка пульмонологом производится уменьшение дозы контролирующего препарата (серетид) на 50% (по 50 мкг/25 мг дважды в сутки). Естественно, это не привело к стабилизации заболевания, а наоборот, ухудшился контроль. В связи с этим добавляются симптоматические препараты (беродуал) на 10 дней. Повторный осмотр пульмонолога через 4 дня вновь фиксирует неконтролируемое течение, продлевается период назначения беродуала еще на 5 дней и назначается осмотр через 3 недели.

При последующих осмотрах пульмонологом, несмотря на неконтролируемое течение заболевания (сохраняются жалобы на симптомы бронхиальной гиперреактивности), терапия по-прежнему не меняется до марта 2016 года. При такой тактике ведения закономерной является полная потеря контроля с развитием приступа, что и происходит в марте 2016 года (ребенок попадает в стационар). Рекомендации при выписке из стационара: доза базисного препарата такая же, как и при поступлении в отделение по поводу обострения (симбикорт 80 мкг/4,5 мг дважды в сутки). Аллергологом через 3 месяца (в июле 2016 года) доза препарата была увеличена вдвое (симбикорт 160 мкг/4,5 мг дважды в сутки). Этим же специалистом (аллергологом) был увеличен объем базисной терапии через 1 месяц (август 2016 года) путем добавления к симбикорту монтелара. Однако специалист не назначил контрольный осмотр для оценки назначенной им базисной терапии.

Ребенок из-за неконтролируемого течения заболевания вновь попадает в стационар в сентябре 2016 года. Рекомендации при выписке из стационара в том объеме, как и при поступлении в отделение по поводу обострения. Более того, объем терапии даже уменьшен за счет исключения из схемы терапии монтелара. В связи с этим ребенок уже в октябре поступает на лечение в дневной стационар по поводу обострения заболевания. И вновь назначается объем базисной терапии, на котором не достигается контроль болезни, что уже предполагает скорое обострение заболевания.

Ошибка 4. Не учитывается, что полный контроль должен поддерживаться в течение не менее трех месяцев, причем на той дозе контролирующего препарата, которая и обеспечила такой контроль.

Клинический пример. Светлана И., 7 лет. Госпитализирована в стационар в связи с выраженным приступом экспираторного удушья. Выписана с диагнозом «бронхиальная астма, среднетяжелая, персистирующая, неконтролируемая». Ранее отмечались эпизоды дистантных хрипов и кашель, атопический анамнез и атопическая наследственность. При выписке из стационара рекомендован прием симбикорта в дозе 80 мкг/4,5 мг два раза в день. Контроль сохранялся в течение месяца. В конце этого периода обратились в детскую поликлинику для выписки рецепта контролирующего препарата. После осмотра врачом, который в медицинских документах указал, что в связи с сохранением контроля заболевания показаний к дальнейшей базисной терапии нет, препарат был отменен. Через 10 дней после прекращения терапии симбикортом пациентка госпитализирована вновь в стационар с тяжелым приступом. При выписке из стационара назначена терапия симбикортом, но уже в дозе 160 мкг/4,5 мг два раза в день.

При анализе медицинских документов в 29% случаев выявлено,

что при выписке пациента из стационара рекомендуется базисная терапия в течение 1 месяца.

Препараты для поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения. Уменьшение объема терапии можно начинать только в том случае, если контроль над астмой у пациента достигнут и поддерживается не менее 3 месяцев. Однако в 27% случаев при получении контроля за небольшой промежуток времени (особенно на комбинированных препаратах) пациента переводят на объем терапии ступенью ниже или вообще отменяют контролирующее лечение, вследствие чего контроль быстро теряется и требуется возврат к прежней схеме или даже схеме более высокой ступени [1, 2, 4–6].

Базисная терапия, направленная на контроль заболевания, должна длиться не менее 3 месяцев, но необходимо принимать во внимание сезонные изменения (вариация симптомов и обострений), наличие факторов риска. Всем пациентам следует подбирать минимальные поддерживающие дозы препаратов путем длительного наблюдения [5, 9, 10].

Ошибка 5. Отсутствие адекватной редукции дозы.

Клинический пример. Ольга С., 5 лет. Получает базисную терапию по БА беклазон ЭКО по 250 мкг два раза в день. Контроль сохранялся в течение трех месяцев. В конце этого периода обратились в детскую поликлинику для выписки рецепта.

Была осмотрена педиатром, который в медицинских документах указал, что в связи с сохранением контроля заболевания в течение трех месяцев показаний к дальнейшей базисной терапии нет. Препарат был отменен. Через 3 недели после прекращения терапии появился кашель ночного и утреннего характера, периодически затрудненное дыхание, использует беродуал через день.

Тактика при достижении контроля заболевания следующая. Препараты для поддерживающей

терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3–4 месяца. При тяжелом течении БА и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть более длительным – до 6–12 месяцев.

Уменьшение объема терапии можно начинать только в том случае, если контроль над астмой у пациента достигнут и поддерживается не менее 3 месяцев. Уменьшение объема терапии осуществляется ступенчато [5, 9, 10].

Ошибка 6. Производится прекращение контролирующей терапии на фиксированных комбинациях.

Клинические примеры. Виталий Ч., 12 лет. Получает базисную терапию симбикортом в режиме 160 мкг/4,5 мг два раза в день. Контроль сохраняется весь период терапии (3 месяца). Через три месяца переведен на прием симбикорта в дозе 80 мкг/4,5 мг два раза в день. Контроль сохраняется на весь период последующей терапии (3 месяца). Через 3 месяца переведен на прием симбикорта в дозе 80 мкг/4,5 мг один раз в день. Контроль сохранялся в течение месяца. Далее возникла потребность в применении КДБА более 2 раз в неделю (потеря контроля). Это пример неправильно проведенной редукции дозы базисного препарата в случае применения в качестве контролирующих препаратов фиксированных комбинаций.

Константин Ю., 10 лет. Получает базисную терапию симбикортом в режиме 160 мкг/4,5 мг два раза в день. Контроль сохраняется на всем периоде терапии (3 месяца). Через три месяца переведен на прием симбикорта в дозе 80 мкг/4,5 мг два раза в день. Контроль сохраняется весь период последующей терапии (3 месяца). Через 3 месяца переведен на монотерапию будесонидом в дозе 100 мкг 2 раза в сутки. Контроль сохранялся на протяжении трех месяцев, дальнейшая редукция дозы – будесонид 100 мкг в

сутки, через 3 месяца отмена препарата. Контроль сохраняется. Это пример правильно проведенной редукции дозы базисного препарата в случае применения в качестве контролирующих препаратов фиксированных комбинаций.

Прекращение контролирующей терапии на фиксированных комбинациях недопустимо! Это приводит к быстрой потере контроля, т.е. к коротким ремиссиям и необходимости возобновления нового курса базисной терапии. Если контроль над бронхиальной астмой сохраняется, следует продолжать снижение дозы фиксированной комбинации до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии β_2 -агонистом длительного действия. Затем происходит замена на монопрепарат ИГКС в течение трех месяцев с последующей редукцией дозы, которая также редуцируется ступенчато, на 25–50% с трехмесячными интервалами.

Если контроль над бронхиальной астмой достигнут на фоне монотерапии ИГКС в средних или высоких дозах, следует предпринять снижение дозы препарата на 25–50% с трехмесячными интервалами (уровень доказательности В). Если контроль над заболеванием достигнут на фоне терапии низкими дозами ИГКС, у большинства пациентов возможен переход на однократный прием препаратов (уровень доказательности А). Если контроль над бронхиальной астмой достигнут на фоне терапии комбинацией ИГКС и β_2 -агониста длительного действия, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС примерно на 50% при продолжении терапии β_2 -агонистом длительного действия (уровень доказательности В). Если контроль над бронхиальной астмой сохраняется, следует продолжить снижение дозы глюкокортикостероида до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии β_2 -агонистом длительного действия (уровень доказательности D). Прекращение поддерживающей терапии возможно только если контроль над брон-

химальной астмой сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и отсутствии рецидивов симптомов в течение одного года (уровень доказательности D).

Ошибка 7. Нерациональный выбор комбинированных препаратов у детей.

Анализ амбулаторных карт детей с БА показал, что в 34% случаев имеет место нерациональный выбор инициальной контролирующей терапии в форме фиксированных комбинаций. Это выражается в том, что в половине случаев используется комбинация сальметерол/флутиказон в дозе 25 мг/50 мкг по два вдоха (ДАИ) два раза в день или мультидиск 50 мг/100 мкг два раза в день. Такой подход вполне обеспечивает быстрое достижение контроля за счет того, что суточная доза ДДБА (сальметерол) составляет 100 мг/сут., в то время как доза противовоспалительного препарата невысока – 200 мкг/сут. Однако после отмены указанной терапии, особенно без правильной редукции дозы, не формируется длительный контроль. Подобная практика инициальной стартовой противовоспалительной терапии не даст стойкого позитивного результата, по сути, она просто бесполезна и приводит к потере времени и неоправданным финансовым затратам.

Поэтому в педиатрии желательнее пользоваться теми фиксированными комбинациями, которые содержат преимущественно ИГКС с небольшими дозами ДДБА [5, 6, 9, 11].

Ошибка 8. Не учитывается то, что при наслоении ОРИ для поддержания контроля необходимо увеличивать дозу базисного препарата в 1,5–2,0 раза.

Присоединение ОРИ повышает потребность в противовоспалительных препаратах, поэтому рекомендуется на время течения ОРИ увеличить дозу поддерживающего препарата в 1,5–2,0 раза, чтобы сохранить контроль над БА. В 94% случаев такая тактика не производится, теряется контроль над за-

Таблица 1. Средства доставки лекарственных препаратов при БА в зависимости от возраста

Ингаляторы	Возраст	Техника ингаляции
Небулайзер	Любой	Периодическое дыхание
ДАИ	0–2 года	5–10 периодических дыханий ч/з спейсер (аэроочамбер) маленького объема с маской для лица и активацией дыхания
	3–7 лет	5–10 периодических дыханий ч/з спейсер (аэроочамбер) маленького объема с маской для лица и активацией дыхания
	Старше 7 лет	Максимально медленная ингаляция вслед за 10-секундной задержкой дыхания ч/з спейсер маленького объема с мундштуком и активацией дыхания
Порошковый ингалятор	Старше 5 лет	Глубокая и быстрая ингаляция вслед за 10-секундной задержкой дыхания и активацией дыхания
Небулайзер	Любой возраст	

болеванием, и дети с обострением попадают в стационар.

Клинический пример. Валерия К., 5 лет. Получает базисную терапию фликсотидом в режиме 50 мкг два раза в день. Контроль сохранялся на всем периоде терапии (2 месяца), затем произошло наслоение ОРВИ, повысилась температура, появился катаральный синдром, кашель, дистантные хрипы, затрудненный выдох. Ребенок госпитализирован в стационар. Потеря контроля была обусловлена тем, что своевременно при присоединении ОРВИ не была увеличена доза базисного, контролирующего препарата.

Ошибка 9. Неправильная техника выполнения ингаляций.

Клинические примеры. Василий М., 4 года. Получает базисную терапию пульмикортом-суспензией в режиме 0,25 мг два раза в день через ультразвуковой небулайзер. Контроль не достигнут в весь период терапии (один месяц), используется беродуал 2 раза в неделю, сохраняется кашель, затрудненный выдох.

Ошибка состоит в том, что используется неправильная техника выполнения ингаляций. А именно: для ингаляций пульмикорта при-

меняется ультразвуковой небулайзер, что вызывает разрушение препарата и как следствие – отсутствие эффекта от применяемой терапии, т.е. назначенная доза препарата не получена пациентом.

Варвара М., 4 года. Получает базисную терапию через дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) фликсотидом в режиме 50 мкг два раза в день. Контроль не был достигнут весь период терапии (1,5 месяца). Используют беродуал 4 раза в неделю. Сохраняется кашель.

Можно сделать вывод, что для исключения ошибок терапии необходимо учитывать возможность пациента выполнять мотивированный вдох, что определяется, прежде всего, возрастом ребенка и состоянием (внеприступный или приступный период), а также учитывать возможность препарата разрушаться при использовании определенного вида ингаляторов (ультразвуковые ингаляторы, ультразвуковые небулайзеры). Рекомендуемая техника для доставки препарата при БА у детей представлена на в таблице 1.

При анализе 98 историй болезни при проведении экспертизы качества медицинской помощи в педиатрических стационарах Ха-

баровска выявлены следующие ошибки терапии острого периода (обострения):

Использование только короткодействующих бета-2-агонистов (КДБА) в терапии приступа.

В 68% случаев использование низких доз будесонида (0,25 мг на ингаляцию).

В связи с вышесказанным используются системные ГКС в терапии приступа независимо от его тяжести.

Использование теофиллинов короткого действия (эуфиллин в таблетках, внутримышечно, ингаляционно) на протяжении всего периода пребывания в стационаре.

С учетом выявленных замечаний следует напомнить, что основные цели терапии приступа бронхиальной астмы – это быстрота наступления эффекта, безопасность применяемых препаратов и, конечно, выполнение современных стандартов оказания неотложной помощи детям с приступом БА. Стандарт включает следующие позиции: небулизированный беродуал 1 капля/кг/доза в 2–3 мл физраствора (но не более 20 капель), последовательно или вместе с беродуалом в одном небулайзере

пульмикорт-суспензия 0,5 мг – 1 г (5–7 дней), оксигенотерапия. При позитивном ответе: беродуал каждые 4–6 часов через небулайзер в течение 48 часов как минимум или до 5–7 дней. При отрицательном ответе: эуфиллин 4,5–5,0 мг/кг (в/в) + преднизолон 1–2 мг/кг/доза в/в [1–6].

В 2015 году обновлены подходы к лечению обострений астмы у дошкольников на фоне ОРИ. Следует воздержаться от рутинного применения в домашних условиях пероральных кортикостероидов или высоких доз ИГКС. Для данной возрастной категории характерны частые ОРИ, и регулярное применение системных кортикостероидов или высоких доз ИГКС повышает вероятность развития побочных эффектов данных лекарственных препаратов [5, 6]. Муколитическая терапия тоже имеет свои особенности при применении у детей на фоне приступа, ассоциированного с ОРИ. Рекомендуется использование препаратов группы амброксола, группы карбоцистеина. Препараты группы ацетилцистеина (АЦЦ) имеют ограниченное применение, т.к. могут спровоцировать бронхоспазм.

Выводы

Ошибки при ведении детей с БА разделяются на ошибки контролирующей терапии и терапии приступного периода. К первой группе нужно отнести те ошибки, которые не позволяют добиться хорошего контроля над заболеванием. К ним относятся: отсутствие элиминационных мероприятий, назначение только КДБА в качестве терапии при персистирующей БА, отсутствие контрольных осмотров после назначения инициальной базисной терапии, не учитывается тот факт, что полный контроль должен поддерживаться в течение не менее трех месяцев, не производится редукция дозы ингаляционного стероида, производится прекращение контролирующей терапии на фиксированных комбинациях, не производится увеличение объема терапии при наложении ОРИ, неправильно выполняется техника ингаляций.

Лечение бронхиальной астмы, основанное на современных протоколах, позволяет избежать ошибок в терапии, достигнуть и поддерживать контроль над заболеванием, что гарантирует пациентам возможность жить полноценной жизнью. ■

Список литературы

1. Аллергия у детей: от теории – к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010–2011. – 668 с.
2. Аллергология и иммунология / Союз педиатров России, под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с. – (Клинические рекомендации для педиатров).
3. Аллергология и иммунология: нац. рук. / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 415–436.
4. Аллергология. Фармакотерапия без ошибок: рук. для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Е-нот, 2013. – 496 с.
5. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: нац. программа / Педиатр. респиратор. о-во. – М., 2012. – 184 с.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: пересмотр 2014 г.: пер. с англ. / GINA. – М.: Рос. респиратор, о-во, 2014. – 148 с.: ил.
7. Barnes K.C. Evidence for common genetic elements in allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106 (5). – P. 192–200.
8. Bysgaard X. Novel Perspectives in Paediatric Allergy Management. – Istanbul (Turkey), 2012.
9. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier, A. Boner, K.H. Carlsen et al. // Allergy. – 2008. – №63 (1). – P. 5–34.
10. International consensus on (ICON) pediatric asthma, 2012 // Allergy. – 2012. – №67.
11. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt et al. // Allergy. – 2004. – №59. – P. 469–478.
12. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2009): reports / GINA. – М.: Рос. респиратор. о-во, 2009.

Впервые опубликовано в журнале «Здравоохранение Дальнего Востока», №1, 2017 г., стр. 42–47.

Воспалительные реакции и гипертермия у детей раннего возраста: оптимальный выбор помощи



С.С. Сарсенбаева

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

В структуре заболеваемости детей раннего возраста, проживающих в Республике Казахстан, доминирующее положение занимают острые респираторные заболевания и инфекции мочевыделительной системы [1]. Практически все они сопровождаются повышением температуры тела и воспалением в органах-мишенях. При этом необходимо различать такие понятия, как «воспаление» и «воспалительная реакция». Воспаление является признаком развития болезненного процесса в том или ином органе человека и, как правило, характеризует активность течения патологии. Поэтому в классическое восприятие воспаления включают пять признаков – краснота (rubor), опухоль тканей (tumor), жар (calor), боль (dolor) и нарушение функций (functio laesa) [2]. Благодаря этим «индикаторам» можно в кратчайшие сроки выявить повреждение (заболевание) и приступить к лечению. Воспаление можно рассматривать как «сигнал о патологии». Например, при выявлении в зеве ребенка гиперемии, отека околоносовых дужек и увеличения миндалин, сопровождающихся болью при глотании, врач уверен в наличии ангины (острого тонзиллита). А увеличение в объеме коленного сустава (отек), гиперемия и повышение местной температуры кожи вокруг него, болезненность при движении и нарушение подвижности сустава, позволяют выставить диагноз «артрит». Не случайно, практически все заболевания, сопровождающиеся ярко выраженным воспалением, в своем названии имеют окончание «-ит».

Воспалительная реакция является защитно-приспособительной функцией организма, направленной на уничтожение агента, вызвавшего патологический процесс. Конечная цель ее – восстановление целостности и функции поврежденной ткани или органа [3]. Несмотря на протективную задачу (локализация и ликвидация очага поражения), воспалительная реакция вызывает изменение кровообра-

щения и повышение сосудистой проницаемости в месте повреждения, дистрофию ткани и пролиферацию клеток. Таким образом, воспаление состоит из трех обязательных взаимосвязанных реакций – альтерации (повреждения), экссудации и пролиферации. Необходимым условием развития этих реакций является наличие медиаторов воспаления, т.е. биологически активных веществ, обеспечивающих химические и

молекулярные связи между процессами в очаге воспаления [4]. Одними из таких медиаторов являются простагландины.

При легких поражениях воспаление ограничивается локальными воспалительными изменениями и незначительной общей реакцией организма (ринит, пульпит, катаральный отит и др.). В случае появления системной воспалительной реакции организма (менингит, осложненная

пневмония, энтероколит и др.) необходимо обратить внимание на такие признаки, как: гипертермия (выше 38°C) или гипотермия (ниже 36°C), тахикардия (частота сердечных сокращений выше возрастной нормы), тахипноэ (частота дыхания выше возрастной нормы), лейкоцитоз (более 12000/ μ л) или лейкопения (менее 4000/ μ л) [5]. Чаще при воспалительных заболеваниях врачи выявляют повышение температуры тела выше нормы и появление в крови лейкоцитоза с нейтрофилизом.

Известно, что в ответ на действие эндогенных или экзогенных антигенов (вирусы, бактерии, токсины) в организме человека вырабатываются цитокины (интерлейкин-1 β и интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор α , β -интерфероны и интерферон- γ). Стимулированные лейкоциты и другие клетки продуцируют липиды, которые приобретают свойства эндогенных пирогенов (стимуляторы гипертермии). Самым изученным является простагландин E2 [6], а всего их почти 20. Для купирования негативной воспалительной реакции, и ее одного из самых тяжелых проявлений – гипертермии, необходимо применение средства, которое подавляет синтез простагландинов. В этом списке первыми стоят нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибирующие циклооксигеназу – фермент, ответственный за синтез простагландинов [6]. Учитывая пять классических признаков воспаления, противовоспалительное действие медикамента ожидаемо сопровождается уменьшением боли и снижением повышенной температуры.

Температурная реакция является уникальным свойством организма как человека, так и животных, позволяющая адаптировать жизнедеятельность к разным условиям внешней и внутренней среды. В случае гипертермии (или лихорадки) с одной

стороны включаются защитно-приспособительные механизмы, направленные на угнетение жизнедеятельности патогенных микроорганизмов и стимуляцию естественной реактивности макроорганизма [7]: перестройка процессов терморегуляции, усиление фагоцитоза, хемотаксиса, синтез иммуноглобулинов, выброс интерферона- γ и фактора некроза опухоли, стимуляция формирования клеток памяти. С другой стороны, если гипертермия имеет высокие показатели, происходят: нарушение микроциркуляции, метаболические расстройства, прогрессивно нарастающая дисфункция жизненно важных органов и систем, нарушение водно-электролитного обмена и др. Такие эффекты следует вовремя предотвратить.

В снижении повышенной температуры тела нуждаются (рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения/ВОЗ) [8]: здоровые дети в возрасте старше 3 месяцев при температуре выше 39,0°C и/или дискомфорте, мышечной ломоте и головной боли; дети с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре выше 38,0–38,5°C; дети, страдающие тяжелыми заболеваниями сердца, легких, центральной нервной системы при температуре выше 38,5°C; дети первых 3 месяцев жизни при температуре выше 38,0°C.

Таким образом, наличие воспалительного компонента при ряде заболеваний детского возраста (тонзиллит, синусит, миокардит, пиелонефрит и т.д.) обосновывает выбор в пользу лекарственного средства, обладающего комбинированным эффектом – антипиретическим, противовоспалительным и болеутоляющим. Этими свойствами обладают НПВС. В педиатрии из НПВС наиболее широкое применение нашли препараты ибупрофена [9], который широко используется около 50 лет и более чем в 80 странах мира. В частности при гипертермии ВОЗ одним

из безопасных и эффективных препаратов рекомендует ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг массы тела [8].

Ибупрофен является производным пропионовой кислоты и неселективным блокаторм не только гипоталамической циклооксигеназы (антипиретический эффект), но и аналогичного фермента в очаге воспаления (противовоспалительный эффект), т.е. ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тем самым сдерживая синтез ведущего медиатора воспаления – простагландина E2. Одновременно ибупрофен обладает свойством стимуляции выработки в организме эндогенного интерферона и умеренным иммуномодулирующим действием [10]. Болеутоляющее действие ибупрофена определяется как периферическим, так и центральным механизмом, что позволяет эффективно использовать ибупрофен при слабой и умеренной боли в горле, боли при тонзиллитах, острых средних отитах, зубной боли, реакциях на прорезывание зубов в грудном и раннем возрасте. Эффективность Ибупрофена при лихорадке изучалось более чем в 120 клинических исследованиях, препаратом сравнения был парацетамол. Исследователями получен эффект *in vitro* в отношении антибактериальной активности ибупрофена к золотистому стафилококку, что указывает на роль этого НПВС в повышении неспецифической резистентности организма [11].

При лечении воспаления и в борьбе с гипертермией применяют различные препараты на основе ибупрофена, большинство из которых – дженерики. Заблуждение медиков по поводу мнимой «неэффективности» дженериков привело к повальному предпочтению оригинальных лекарственных препаратов, имеющих высокую стоимость. Однако дженерики, это лекарственные препараты с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом, произведенные

в строгом соответствии с установленными регламентами и стандартами качества [12]. Так, препарат Ибуфен обладает биоэквивалентностью 98%.

Дженерики имеют такой же состав действующих веществ, лекарственную форму и эффективность, как и оригинальные препараты, но не обладают патентной защитой. Единственное, что они могут отличаться от оригинального препарата по составу вспомогательных веществ (например, целлюлоза, сахароза, глицерол, ароматизатор, краситель, вода и др.) [13]. Так, в США в настоящее время более 60% всех выписываемых лекарственных средств составляют дженерики. Сходная статистика наблюдается и в странах Западной Европы: Германии, Австрии, Швейцарии и др. (<http://gmpnews.ru/terminologiya/generic/>). Поддержка производства дженериков, их использования в медицинской практике и замещение ими «оригинальных» брендированных препаратов является одной из стратегических целей ВОЗ при обеспечении доступа к медицинской помощи [14].

В настоящее время в педиатрической практике широко и активно применяется производное ибупрофена – Ибуфен, имеющий всевозможные формы выпуска, оптимальные для детского возраста – пероральные суспензии (Ибуфен, Ибуфен Д, Ибуфен Д Форте), ректальные свечи (Ибуфен Бэби) и капсулы (Ибуфен Ультра), а также разные объемы флакона (40, 100, 120 мл), позволяющие применять его всей семьей, брать «в дорогу». Прилагаемый к упаковке мерный стаканчик со шкалой позволяет точно дозировать препарат. Вкусовые вариации суспензии включают апельсин, клубнику, малину и колу, т.е. ориентированы на разные детские предпочтения. Другой отличительной особенностью Ибупрофена является

различная концентрация активного вещества (ибупрофен 100 и 200 мг в 5 мл) и в то же время отсутствие кумулятивного эффекта в организме, а, следовательно, безопасность. Поэтому Ибуфен награжден Европейской медалью как лучшее и безопасное жаропонижающее средство для детей.

Установлено, что после перорального применения более 80% ибупрофена всасывается из пищеварительного тракта, 90% препарата связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме натошак достигается через 45 минут, при приеме после еды через 1,5–2,5 часа. Важно отметить, что наибольшая концентрация ибупрофена в синовиальной жидкости наблюдается через 2–3 часа, при этом она превышает таковую плазмы крови [15]. Эффект снижения температуры тела начинается уже через 30 мин. после применения препарата, а его максимальное действие проявляется через 3 ч. Жаропонижающее и анальгезирующее действие проявляется раньше и при более низких дозах, чем противовоспалительное действие. Ибупрофен является одним из лучших истинных НПВС по спектру показаний и переносимости. К тому же, ибупрофен начинает действовать позже, но эффект сохраняется более длительно. Не следует забывать, что из-за высокой токсичности и побочных эффектов амидопирин, анальгин, аспирин, препараты, содержащие фенацетин, исключены из педиатрической практики.

Целевая «линейка» Ибуфена включает лекарственные средства для купирования гипертермии, боли и воспаления: (1) у детей раннего возраста (Ибуфен с 3-х месяцев жизни); (2) у детей с аллергическим заболеванием или атопическими состояниями в анамнезе (Ибуфен Д 100 мг/5 мл без сахара и красителей); (3) у детей старше 1 года с

удвоенной концентрацией активного вещества (Ибуфен Д Форте 200 мг/5 мл). Принимая тот же объем препарата, достигается более выраженный терапевтический эффект, при этом соблюдаются все условия безопасности лекарственного средства для организма ребенка; (4) у детей с 12-ти лет и взрослых (Ибуфен Ультра в капсулах 200 мг); (5) у детей, где имеются сложности с пероральным применением жаропонижающего и противовоспалительного лекарства (Ибуфен Бэби в свечах 60 мг с 3-х месяцев и 125 мг с 2-х лет).

Существенным преимуществом Ибуфена Бэби и Ибуфена Ультра является то, что это единственные в мире формы ибупрофена в форме ректальных свечей и капсул, соответственно. Так, капсула Ибуфена Ультра содержит 200 мг ибупрофена в жидком виде, распадается в ЖКТ быстрее, чем таблетка или драже, что обеспечивает лучшее всасывание активного вещества.

Особого внимания заслуживает ректальная форма противовоспалительного антипиретика и анальгетика – Ибуфен Бэби. Основа ректальных свечей Ибуфен Бэби содержит витепсол Н15 и W45 (смесь натуральных глицеридов растительных кислот). Он обеспечивает хорошую эмульгацию, не раздражая слизистую кишечника, быстрое размягчение и всасывание свечей (t плавления ниже аналогичной t свечей на основе парацетамола). Все компоненты препаратов Ибуфена Бэби приготовлены из экологически безопасных и антиаллергенных веществ, в соответствии с требованиями фармацевтического комитета Евросоюза и Ассоциации педиатров Европы. В связи с этим, показаниями к применению Ибуфена Бэби являются следующие: лихорадка при острых респираторных вирусных и детских инфекциях, гриппе, ангине, фарингите, поствакцинальной гипертермии.

Ибуфен Бэби является пре-

ИБУФЕН

Бэби

Ибупрофен
Суппозитории
ректальные



Поможет снизить температуру и устранить боль



Ибупрофен
Суппозитории
ректальные 60 мг и 125 мг
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- снижение температуры
- облегчение легкой и умеренной боли при прорезывании зубов, зубной боли, головной боли, боли при растяжениях и вывихах, боли при ангине и боли в ухе
- облегчение боли и лихорадки в связи с простудой и гриппом.

Препарат при дозе 60 мг показан к применению у детей от 3 месяцев до 2 лет.

Препарат при дозе 125 мг показан к применению у детей от 2 лет до 6 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для ректального применения. Одноразовая доза не должна превышать 10 мг/кг массы тела.

Максимальная суточная доза ибупрофена составляет 20-30 мг/кг массы тела и должна быть разделена на 3-4 единичные дозы.

Для дозировки 60 мг:
Не применять у детей в возрасте до 3 месяцев.

Не применять у детей весом меньше 6 кг.

Обычно применяемый режим дозирования:

Возраст (вес)	Разовая доза	Суточная доза
От 3 до 9 месяцев (от 6 до 8 кг)	1 супп.	3 раза в сутки каждые 6-8 часов. Не применять более 3 суппозитория в сутки.
От 9 месяцев до 2 лет (от 8 до 12 кг)	1 супп.	4 раза в сутки каждые 6 часов. Не применять более 4 суппозитория в сутки.

Детям до 6 месяцев препарат можно давать только после консультации с врачом. Для дозировки 125 мг:

Не применять у детей весом меньше 12,5 кг.

Возраст (вес)	Разовая доза	Суточная доза
От 2 до 4 лет (от 12,5 до 17 кг)	1 супп.	3 раза в сутки каждые 6-8 часов. Не применять более 3 суппозитория в сутки.
От 4 до 6 лет (от 17 до 20,5 кг)	1 супп.	4 раза в сутки каждые 6 часов. Не применять более 4 суппозитория в сутки.

Детям до 2 лет препарат можно назначать только после консультации с врачом. Нельзя применять продукт дольше 3 дней, без назначения врача.

При непрекращающихся симптомах или их усилении, либо при возникновении новых симптомов необходимо обратиться к врачу.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

При применении препарата побочные действия наблюдаются редко, если применять препарат непродолжительное время в минимальной эффективной дозе, необходимой для устранения симптомов. При лечении хронических заболеваний, при длительном лечении, могут возникнуть дополнительные побочные эффекты.

Нечасто: боль в животе, тошнота, диспепсия, головная боль, реакции гиперчувствительности с кожной сыпью и зудом.
Редко: диарея, метеоризм, запор, рвота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ибупрофену или вспомогательным веществам в составе препарата
- гиперчувствительность к салицилатам или другим НПВП
- бронхоспазм, отек Квинке, крапивница или ринит

- кровотечения желудочно-кишечного тракта в результате лечения препаратами группы НПВП
- активная язва желудка или кровотечения
- тяжелая сердечная недостаточность
- тяжелая печеночная/почечная недостаточность
- III триместр беременности
- геморрагический диатез
- грудные дети с массой тела ниже 6 кг, в возрасте до 3 месяцев (для дозировки 60 мг)
- дети с массой тела до 12,5 кг (для дозировки 125 мг)

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
Без рецепта

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Пчеловодческое фармацевтическое предприятие, ООО «Алипол-Фарма»
ул. Х. Цегельского 2, 32-400 Мысленице, Польша

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

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81

Номер телефона 7252 (610151)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Перед назначением и применением лекарственного средства следует ознакомиться с инструкцией.

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

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81, Номер телефона 7252 (610151), Адрес электронной почты: complaints@santo.kz,

PK-PC-5N022551 от 13.12.2016 г. до 13.12.2021 г. PK-PC-5N022552 от 13.12.2016 г. до 13.12.2021 г. Перед назначением и применением лекарственного средства следует ознакомиться с инструкцией

паратом выбора для купирования болевого синдрома слабой и умеренной интенсивности при: отитах, прорезывании зубов, зубной боли, головной боли, боли при ангине и боли в ухе, травмах опорно-двигательного аппарата, невралгиях, ревматических болях, миалгиях, артралгиях, послеоперационном болевом синдроме. Противовоспалительный эффект лекарственных свечей Ибупфен Бэби может быть использован при лечении острых миокардитов у детей раннего возраста, так как многие рекомендованные НПВС (индометацин, диклофенак, вольтарен и др.) в этом возрасте не применяются из-за множества побочных действий.

Применяют Ибупфен Бэби 60 мг с 3-месячного возраста в зависимости от массы тела 3–4 раза в сутки каждые 6–8 часов, но не более 3–4 штук в сутки. В этом

случае необходимо учитывать рекомендацию производителей, а именно, отказ от использования свечей у детей с массой тела менее 6 кг. Ибупфен Бэби 125 мг начинают применять с 2-х лет и тоже в зависимости от массы тела 3–4 раза в сутки каждые 6–8 часов, но не более 3–4 штук в сутки, но ограничено у детей с весом менее 12,5 кг. Следует соблюдать интервал между применением свечей – 4 часа. При введении свечей ректально нужно уложить малыша на левый бок, согнуть ему ноги в коленях и прижать к животу, затем раздвинуть ягодичцы и смазать проход детским кремом или вазелином. Лучше вводить суппозитории узкой стороной, смочив кончик теплой водой, чтобы свеча лучше скользила, а потом дайте полежать ребенку примерно 10 минут. Противопоказаниями к исполь-

зованию суппозитория могут быть только индивидуальная непереносимость, аллергический статус, диарея и воспалительные процессы в прямой кишке.

Несмотря на то что за весь период применения препаратов Ибупфена не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного, а тем более летального случая, следует придерживаться рекомендации – не применять антипиретик более 3 дней без наблюдения врача.

Таким образом, фармакологические особенности и клинические эффекты Ибупфена (ибупрофен) определили преимущества этого препарата для лечения воспалительных процессов, купирования болевого синдрома и гипертермии у детей, начиная в первых месяцах жизни, используя разные формы – суспензии, ректальные свечи и капсулы. ■

Список литературы

1. Министерство национальной экономики Республики Казахстан. Комитет по статистике, http://stat.gov.kz/faces/wcnav_externalId/home.
2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: БИНОМ, 2008. – 240 с.
3. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патологическая физиология. – Тома 1 и 2. – 2009 г.
4. Барышников С.Д. Лекции по анатомии и физиологии человека с основами патологии. – М.: ГОУ ВУНМЦ, 2002. – С. 57–64. – 416 с.
5. А.И. Струков, В.В. Серов. Патологическая Анатомия. – 5-е издание. – 2010. – С. 169. – 848 с.
6. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кешишян Е.С. и др. Выбор антипиретика в терапии острых респираторных заболеваний у детей. Педиатрия. Приложение к «Consilium Medicum» (репринт). – 2011. – №1. – С. 3–6.
7. Студеникин В.М., Степанов А.А., Шелковский В.И. и др. Клинические аспекты терморегуляции у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 2. – №4. – С. 54–60.
8. The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries / WHO/ARI/93.90/, Geneva, 1993.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства (методическое руководство). – Смоленск: СГМУ. – 2000. – 54 с.
10. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25. – P. 2207–2222.
11. Al-Janabi A.A. *In vitro* antibacterial activity of ibuprofen and acetaminophen / J. Glob. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 2. – P. 105–108.
12. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – V. 3C. – 1998. – P. 231–244.
13. World Health Organization, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. WHO Technical Report Series. – No. 863. – Geneva, 1996. – P. 114–154.
14. <http://www.who.int/trade/glossary/story002/en/>
15. Czaykowski D., Fratarcangelo P., Rosefsky J. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. Pediatr. Res. – 1994. – 35. – Abstr. 829.

Аспекты эффективности антибиотиков



С.В. Яковлев¹, Е.В. Довгань^{2,3}

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

² Смоленская областная клиническая больница, г. Смоленск

³ Институт клинической фармакологии, г. Смоленск

В связи с ростом антибиотикорезистентности, ставшей в последние годы глобальной проблемой, и отсутствием новых антимикробных препаратов (АМП), которые были бы доступны для широкого применения в амбулаторной практике, особенно актуальным становится поиск путей оптимизации использования уже имеющихся АМП. Одним из подходов к оптимизации применения АМП в амбулаторной практике является использование лекарственных форм для приема *per os*, включая инновационные лекарственные формы.

Результаты исследований

Во врачебной среде в течение довольно продолжительного времени считалось, что даже при лечении нетяжелых инфекций парентеральные АМП превосходят по своей эффективности препараты для приема внутрь. Однако за последние десятилетия были накоплены данные, позволяющие опровергнуть это утверждение. Так, в рамках мета-анализа, выполненного S. Rothrock и соавт. [1], было проанализировано 511 случаев пневмококковой бактериемии у детей. В 3,4% случаев (10/290) в группе детей, получавших антибиотики *per os*, и в 2,3% случаев (5/221) в группе детей, получавших парентеральные антибиотики, развились серьезные бактериальные инфекции (объединенное отношение шансов – ОШ – 1,48; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,5–4,3). У двух (0,7%) пациентов, получавших антибиотики *per os*, и двух (0,9%) пациентов из группы парентеральной терапии развился менингит (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,1–5,1). Авторы исследования пришли к выводу, что частота возникновения серьезных бактериальных инфекций и менингита не отличается в группах детей, получавших антибиотики *per os* или парентерально. То есть клиническая эффективность

антибиотиков в этих формах была сопоставимой.

В ходе исследования A. Rimoin и соавт. [2] с участием 558 детей из Египта и Хорватии была выявлена сопоставимая эффективность терапии стрептококкового тонзиллита амоксициллином и парентеральным антибиотиком бензатин пенициллин G в популяции пациентов, завершивших все процедуры исследования и не имевших значительных отклонений от протокола.

C. Wang и соавт. [3] сравнили эффективность амоксициллина/клавуланата при приеме *per os* и цефтриаксона при лечении острого среднего отита у детей. У 25 из 32 (78,1%) детей в группе терапии амоксициллином/клавуланатом отмечалось выздоровление по сравнению с достижением такового у 31 из 41 (75,6%) ребенка в группе цефтриаксона.

По данным обзора, подготовленного в рамках Cochrane Collaboration [4] и основанного на анализе результатов шести исследований с включением 4331 ребенка с тяжелой пневмонией без гипоксемии, не было выявлено различий при сравнении групп детей, получавших антибиотики *per os* (амоксициллин или ко-тримоксазол), и групп детей, получавших пенициллин парентерально, по таким пара-

метрам, как неэффективность терапии (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,56–1,24), частота госпитализации (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,38–3,34) и частота рецидивов инфекции (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,34–4,82).

При анализе эффективности разных режимов антибиотикотерапии болезни Лайма с поражением нервной системы J. Halperin и соавт. [5] пришли к выводу, что к настоящему моменту существует достаточное количество данных, свидетельствующих об эффективности пенициллина, цефтриаксона, цефотаксима и доксициклина при лечении болезни Лайма с поражением нервной системы у взрослых и детей. Несмотря на то что в большинстве исследований для лечения боррелиоза с поражением нервной системы использовались парентеральные формы антибиотиков, ряд исследований, проведенных в Европе, свидетельствует о возможности применения пероральной формы доксициклина у взрослых с менингитом, краниальным невритом и радикулитом.

Эффективность антибиотиков для приема внутрь показана и при лечении ряда социально значимых заболеваний. Так, при проведении P. Plourde и соавт. открытого проспективного исследования [6] по сравнительной оценке эффективности цефиксима (400 мг внутрь

1 раз в день) и цефтриаксона (250 мг внутримышечно 1 раз в день) при неосложненной гонорее у 184 мужчин и женщин микробиологическая эффективность цефиксима составила 98% (118/121), а цефтриаксона – 100% (63/63). Терапия цефиксимом обеспечивала эрадикацию всех штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, имеющих плазмиды, обуславливающие устойчивость к тетрациклам и пенициллину.

Аналогичные результаты о сопоставимой эффективности цефиксима и цефтриаксона при лечении неосложненной гонококковой инфекции у 155 пациентов (59 мужчин и 96 женщин) были получены в исследовании I. Portilla и соавт. [7]. Эрадикация возбудителя при применении цефиксима наблюдалась в 97% (105/108) случаев, при применении цефтриаксона – в 100% (47/47).

Таким образом, результаты приведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что эффективность АМП при приеме внутрь в определенных клинических ситуациях сопоставима с эффективностью парентеральных препаратов.

Современные лекарственные формы антибиотиков

Необходимо также отметить, что современные пероральные лекарственные формы антибактериальных препаратов характеризуются высокой биодоступностью (или всасываемостью из желудочно-кишечного тракта), которая в ряде случаев практически сопоставима с парентеральным введением препарата [8]. Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в форме диспергируемых таблеток.

Наиболее значимые достоинства АМП в форме диспергируемых таблеток – это отсутствие разрушения в желудке, наиболее полное, по сравнению с другими антибиотиками, всасывание в верхних отделах тонкого кишечника, обеспечивающее более высокие концентрации в крови, минимальное воздействие

на микрофлору кишечника и хорошая переносимость лечения [9].

Высокотехнологичные лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб характеризуются высокой биодоступностью, а создаваемые ими в крови концентрации практически не отличаются от таковых при внутривенном введении препарата [8].

Одним из представителей АМП в форме диспергируемых таблеток, обладающих наиболее высокой биодоступностью (93%), является препарат Флемоксин Солютаб [10].

Сравнительное исследование биодоступности Флемоксина Солютаб (таблетки и суспензия в дозировке 500 мг), амоксициллина в капсулах 500 мг и контрольной суспензии амоксициллина показало следующее:

- ❖ Флемоксин Солютаб имел более быструю и полную абсорбцию (более чем на 20% выше) по сравнению с капсулами амоксициллина;
- ❖ максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови после приема Флемоксина Солютаб достигалась на 30 мин. раньше и была более чем на 30% выше, чем после приема амоксициллина в капсулах.

Авторы исследования сделали вывод, что диспергируемые таблетки Солютаб, принятые целиком или в растворенном виде, характеризуются более полной и быстрой абсорбцией по сравнению с твердой лекарственной формой – капсулами. Учитывая существенно более высокие концентрации амоксициллина в крови при приеме диспергируемых таблеток по сравнению с капсулами, можно ожидать более высокую клиническую эффективность при использовании данной инновационной лекарственной формы [11, 12].

В исследовании с участием 48 здоровых добровольцев сравнивали фармакокинетические параметры амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) с препаратом в форме таблеток.

Это исследование не только подтвердило биоэквивалентность произведенного по технологии Солютаб антибиотика препарату сравнения, но и продемонстрировало важное преимущество первого: концентрация клавулановой кислоты в плазме крови была подвержена значительно меньшим индивидуальным колебаниям. Таким образом, улучшение фармакокинетических параметров амоксициллина/клавуланата, достигнутое с помощью передовых фармацевтических технологий, приводит к созданию более стабильного уровня клавулановой кислоты, что может обеспечивать более эффективную защиту амоксициллина от β -лактамаз. Применение амоксициллина/клавуланата в форме диспергируемых таблеток (Солютаб) может обеспечить более надежный эффект при инфекциях, вызванных β -лактамазопродуцирующими микроорганизмами [13].

Высокая биодоступность препаратов в форме диспергируемых таблеток Солютаб характерна не только для антибиотиков класса аминопенициллинов, но и для антибиотиков других классов. Так, биодоступность Юнидокса Солютаб при приеме *per os* составляет 100% [10], что говорит о поступлении препарата в системный кровоток, сопоставимом с парентеральным введением.

Данное утверждение справедливо и для джозамицина – представителя группы макролидов. Джозамицин доступен в двух формах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и диспергируемые таблетки. После приема внутрь джозамицин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальные его концентрации в сыворотке обнаруживаются приблизительно через 1 ч. [14].

Разные лекарственные формы демонстрируют биоэквивалентность между собой [15]. В ряде исследований, в том числе масштабных (с участием нескольких тысяч пациентов с инфекциями дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

СУПРАКС®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28.04.2016 г. №N001698

Торговое название Супракс

Международное непатентованное название Цефаксим

Лекарственная форма Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

Состав Один флакон содержит активное вещество – цефаксим 1 г (в виде цефаксима тригидрата 1,460 г), вспомогательные вещества: натрия бензоат, сахароза, камедь ксантановая, ароматизатор клубничной

Описание Мелкие гранулы от почти белого до кремового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефаксим. Код АТХ J01DD08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика При приеме внутрь биодоступность цефаксима составляет от 40 до 50% независимо от приема пищи, однако максимальная концентрация цефаксима в сыворотке крови достигается быстрее на 0,8 часов при приеме препарата с пищей. При приеме суспензии максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 4 часа и составляет 2,8 мкг/мл (при приеме 200 мг) и 4,4 мкг/мл (при приеме 400 мг препарата).

Связь с белками плазмы, главным образом альбуминами, составляет 65%. Период полувыведения цефаксима составляет в среднем 3–4 часа, однако может достигать 9 часов. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 20–40 мл/мин.) период полувыведения препарата увеличивается до 6,4 ч., а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 5–10 мл/мин.) – до 11,5 ч.

Около 50% препарата выводится почками в неизменном виде в течение 24 часов, около 10% с желчью.

Фармакодинамика Супракс® – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик третьего поколения широкого спектра действия, действует бактерицидно, угнетает синтез клеточной мембраны, устойчив к действию бета-лактамаз, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Активен в отношении следующих микроорганизмов:

грамположительные: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*; **грамотрицательные:** *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella spp.*, *Shigella species*, *Providencia spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens*. К цефаксиму устойчивы: *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus (Streptococcus) serogrupпы D*, *Listeria monocitogenes*, *Staphylococcus spp.*, включая метицилин-резистентные штаммы, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*

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

Способ приготовления суспензии: перевернуть флакон и встряхнуть содержимое флакона, добавить 40 мл охлажденной кипяченой воды в 2 этапа и взболтать до образования гомогенной суспензии, дать суспензии отстояться в течение 5 мин. для обеспечения полного растворения. Перед применением готовую суспензию тщательно взбалтывать.

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.

Нарушение функции почек: При наличии нарушения функции почек Супракс® может назначаться следующим образом:

Клиренс креатинина	Доза	
60 мл/мин.	Стандартная доза	(400 мг в сутки)
21–60 мл/мин.	75% стандартной дозы	(300 мг в сутки)
20 мл/мин.	Половина стандартной дозы	(200 мг в сутки)

Побочные действия

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): диарея

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): головная боль; боли в животе, нарушение пищеварения, тошнота, рвота, запоры, эритема, сыпь; обратимое увеличение печеночных ферментов (трансаминаза, щелочной фосфатазы) в плазме крови

Редко (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): головокружение, шум в ушах; потеря аппетита и метеоризм; эозинофилия; повышение мочевины в сыворотке крови; зуд и воспаление слизистых; суперинфекция устойчивыми бактериями или грибами (при длительном или многократном применении); реакции гиперчувствительности различной степени тяжести, анафилактический шок, лекарственная лихорадка

Очень редко ($< 1/10000$): лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения или тромбоцитопения, нарушения свертывания крови, повышение креатинина в сыворотке крови, гипербилирубинемия; транзиторная гиперактивность, возможно развитие судорог; антибиотико-ассоциированное воспаление толстой кишки (например, псевдомембранозный колит, дисбактериоз); мультиформная эритема, синдром Лайелла, сывороточно-подобные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, отек лица, токсический эпидермальный некролиз; гемолитическая анемия, апластическая анемия; интерстициальный нефрит, нарушение функции почек; гепатит, холестатическая желтуха; генитальный кандидоз, генитальный зуд, вагинит; гиповитаминоз В; одышка

Противопоказания

- повышенная чувствительность к цефалоспорином 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 цефаксима сильнодействующими диуретиками с такими как этакриновая кислота и фуросемид усиливается ототоксичность и существует повышенный риск развития почечной недостаточности.

Блокаторы канальцевой секреции замедляют выведение цефаксима 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 гемопоэза.

Цефаксим снижает протромбиновый индекс, усиливает действие непрямым антикоагулянтам.

Особые указания

С осторожностью следует назначать Супракс® пациентам пожилого возраста, пациентам с хронической почечной недостаточностью или псевдомембранозным колитом (в анамнезе).

При приеме Супракс® возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к росту *Clostridium difficile* и вызвать развитие тяжелой диареи и псевдомембранозного колита.

Пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на препараты пенициллинового ряда, могут проявлять повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Следует особенно тщательно контролировать функцию почек при комбинировании Супракс® с аминогликозидами, полимиксином В, колистином, виомидом или петлевыми диуретиками в высоких дозах (например, фуросемидом), особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Во время лечения возможна положительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

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.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: специфического антидота нет, промывание желудка и симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

30 г гранул помещают во флакон темного стекла с винтовой горловиной, укуренный навинчивающейся пластиковой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках и пластиковой дозировочной ложкой объемом 5 мл или 10 мл помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от +15°C до +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

«Джазира Фармасьюткал Индастриз», Саудовская Аравия по лицензии Астеллас Фарма Инк., Осака, Япония

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

«Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Силвиусвег 62, 2333 ВЕ, Лейден, Нидерланды

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан

претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК

050059, Республика Казахстан

г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15

БЦ «Нурлы Тау», корпус 4 В, офис №20

Телефон/факс: +7 (727) 311-13-90

E-mail: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com



мягких тканей, урогенитальными, стоматологическими инфекциями, а также при посттравматических и послеоперационных инфекциях и в педиатрии), была продемонстрирована клиническая эффективность джозамицина свыше 90%. При инфекциях дыхательных путей показатели успешности лечения составили от 96,3 до 97,8%, в случае инфекций ЛОР-органов – от 92,1 до 100% – высокие показатели, обусловленные как особенностями препарата, так и спектром его действия [16]. Эти цифры в среднем сходны с показателями эффектив-

ности парентеральных форм антибиотиков, назначаемых для лечения данных инфекций.

Таким образом, можно констатировать, что антибиотики в форме диспергируемых таблеток обеспечивают создание в крови концентрации активного вещества, сопоставимой с инъекционными формами и, как следствие, демонстрируют «инъекционную эффективность», т.е. эффективность, сопоставимую с таковой парентеральных форм препаратов. Данное утверждение справедливо и для некоторых препаратов в традици-

онных лекарственных формах, но инновационных по своей сути – например, джозамицина.

Это имеет важное значение при лечении инфекций, вызванных микробами со сниженной чувствительностью к антибиотикам. Использование инновационных лекарственных форм антибиотиков с повышенной биодоступностью, таких как диспергируемые таблетки, может рассматриваться как важный компонент в глобальных мероприятиях по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в популяции.

Список литературы

1. Rothrock S.G., Green S.M., Harper M.B. et al. Parenteral vs Oral Antibiotics in the Prevention of Serious Bacterial Infections in Children with *Streptococcus pneumoniae* Occult Bacteremia: A Meta-Analysis. Acad. Emerg. Med. – 1998; (6): 599–606.
2. Rimoin A.W., Hoff N.A., Fischer Walker C.L. et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily amoxicillin versus intramuscular benzathine penicillin G in low-resource settings: a randomized controlled trial. (Phila) Clin. Pediatr. – 2011; 50 (6): 535–42.
3. Wang C.Y., Lu C.Y., Hsieh Y.C. et al. Intramuscular ceftriaxone in comparison with oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of acute otitis media in infants and children. J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2004; 37 (1): 57–62.
4. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children (review). The Cochrane Library. – 2013; 6: 1–195; <http://www.thecochranelibrary.com>
5. Halperin J.J., Shapiro E.D., Logigian E. et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the Am Acad Neurology. Neurology. – 2007; 69 (1): 91–102.
6. Plourde P.J., Tyndall M., Agoki E. et al. Single-dose cefixime versus single-dose ceftriaxone in the treatment of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection. J. Infect. Dis. – 1992; 166 (4): 919–22.
7. Portilla I., Lutz B., Montalvo M., Mogabgab W.J. Oral cefixime versus intramuscular ceftriaxone in patients with uncomplicated gonococcal infections. Sex. Transm. Dis. – 1992; 19 (2): 94–8.
8. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под. ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2014.
9. Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. Детские инфекции. – 2006; 3: 57–60.
10. <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. 07.07.2014
11. Cortvriendt W.R. et al. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. Arzneimittelforschung. – 1987; 37 (8): 977–9.
12. Моисеев С.В. Роль амоксициллина в лечении распространенных внебольничных инфекций. Клин. фармакология и терапия. – 2006; 15 (1): 1–4.
13. Sourgens H. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. Int. J. Clin. Pharm. Ther. – 2001; 39 (2): 75–82.
14. Bergan T., Tolas P., Oydvyn B. Influence of food and hepatobiliary disease on the excretion of josamycin. Phaffllacology. – 1972; 8: 336–43.
15. Van Hoogdalem E.J., Terpstra I.J., Krauwinkel W.J. et al. Multiple dose bioequivalence study with josamycin propionate, a drug with highly variable kinetics, in healthy volunteers. Int. J. Clin Pharmacol. Ther. – 1996; 34 (5): 202–7.
16. Georgopoulos A., Buxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? Antibiotika monitor. – 2004; 4. http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1.htm

Впервые опубликовано в журнале «Справочник поликлинического врача», №6, 2014 г., стр. 4–5.

Эффективный метод контроля бронхиальной астмы у детей и подростков

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и подростков. Несмотря на наличие международных руководящих принципов диагностики и лечения бронхиальной астмы, врачи, равно как и пациенты, не всегда следуют этим рекомендациям, что впоследствии приводит к гиподиагностике, недооценке состояния пациента и отсутствию надлежащего лечения. Прежде всего эти принципы указывают на то, что медицинские работники должны обучать пациентов с бронхиальной астмой и их семьи самоконтролю течения этого заболевания и проверять эти знания при каждом визите.

Также в некоторых исследованиях сообщается, что более тесное сотрудничество между узкими специалистами и семейными врачами может улучшить управление данным заболеванием. Более того, постоянный мониторинг терапии является одним из наиболее эффективных способов профилактики обострений и поддержания контроля над течением бронхиальной астмы. Четкое соблюдение руководящих принципов должно способствовать лучшему менеджменту заболевания, улучшению контроля над ним и экономической выгоде в результате сокращения частоты обращения пациентов за амбулаторной медицинской помощью и/или госпитализации в стационарные отделения неотложной медицинской помощи.

В одном из канадских исследований, а также в рекомендациях Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma – GINA) сообщается о ключевых факторах, ведущих к оптимальному управлению бронхиальной астмой, при этом необходимы:

- ❖ образовательные мероприятия по менеджменту бронхиальной астмы, которые должны проводиться узкоспециализированными работниками здравоохранения;
- ❖ мониторинг дыхательной функции легких пациента;
- ❖ постоянный контроль течения бронхиальной астмы.

В связи с этим итальянские ученые провели обзорное ретроспективное исследование, в котором оценили долгосрочную эффективность комплексного терапевтического и образовательного подхода в аспекте контроля течения бронхиальной астмы у детей и подростков с данным заболеванием. Результаты работы опубликованы 24 июня 2017 г. в итальянском журнале по педиатрии «Italian Journal of Pediatrics».

В нынешнем исследовании авторы приняли вышеуказанные ключевые факторы оптимального управления и контроля бронхиальной астмы за ос-

нову и очертили определенный терапевтически-образовательный путь, который включает три посещения лечебного учреждения с интервалом 8 нед и два последующих визита с интервалом в 6 мес. При этом во время первого визита пациенты и их родители проходят специальный индивидуальный образовательный курс по контролю течения бронхиальной астмы, а лечащий врач детально изучает семейный и медицинский анамнез, а также историю болезни пациента. На последующих этапах проводятся мониторинг симптомов, оценка самоконтроля заболевания и, при необходимости, коррекция назначенной терапии в соответствии с рекомендациями GINA.

Необходимо уточнить, что всего, с учетом критериев включения и исключения, в исследовании приняли участие 262 ребенка и подростка с установленной бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 15 лет, которые проходили лечение в одном из итальянских медицинских центров.



Оценку экономической выгоды производили на основании рекомендаций национальной службы здравоохранения Италии. Оценка контроля астмы основывалась на таких критериях GINA, как: дневные симптомы; ограничение активности; ночные симптомы; потребность в медицинской помощи; обострения; оценка дыхательной функции легких.

Оценка долгосрочной эффективности контроля астмы определялась процентным соотношением детей и подростков, получивших выгоду от предложенного метода с учетом периодов начала вмешательства, во время вмешательства и после него. Также были оценены показатели количества случаев госпитализации, а также количества дней, когда дети пропустили школьные занятия в связи с обострением симптомов бронхиальной астмы.

Также в анализ были добавлены следующие переменные: пол, этническая принадлежность, семейный анамнез, статус курения у родителей, оценка контроля течения бронхиальной астмы при первом визите (хорошо контролируемая, частично, неконтролируе-

мая), сопутствующие заболевания (конъюнктивит, атопический дерматит, ринит), количество госпитализаций в анамнезе, суточная модуляция приема лекарственных средств (отсутствие изменений, уменьшение количества, приостановка приема, прием нового препарата, увеличение количества), а также сезонность.

В результате отмечено, что контроль бронхиальной астмы вследствие внедрения предложенной методики улучшился с 44% на исходном уровне до 79% при третьем посещении пациентами лечебного учреждения. Более того, данный показатель стабильно поддерживался в течение последующих 6 мес и увеличился до 83% после 1 года наблюдения. Стоит отметить, что у 38% пациентов контроль бронхиальной астмы был достигнут и поддержан без ежедневной фармакологической терапии.

Тем не менее в большинстве случаев последовательный положительный контроль был достигнут посредством применения низких доз ингаляционного глюкокортикоидов в сочетании с предложенным терапевтическо-образовательным подходом. В пяти случаях (1,9%) в течение интервенционного периода и единожды (0,6%) в течение одного года наблюдения отмечалась необходимость в использовании комбинации ингаляционных кортикостероидов и агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия (ICS-LABA) для достижения оптимального контроля бронхиальной астмы. Для сравнения, в 2005 г. 2% участников одного из исследований (6–17 лет) получали рецепты только на агонисты бета-2-адренорецепторов, а 23% — на комбинацию их с ингаляционными глюкокортикоидными.

Основным ограничением этого исследования амбулаторных пациентов является то, что в нем нет контрольной группы. С другой стороны, предложенный комплексный подход, такой как терапевтико-образовательный путь «IOEASMA», адаптированный в соответствии с международными руководящими принципами и основными показателями эффективности, в реальной жизни представляет собой инновационный способ лечения, ориентированный именно на пациента. Стоит отметить, что подобные мероприятия проводятся не только среди пациентов с бронхиальной астмой, а также существуют образовательные программы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В заключение исследователи сделали выводы, что как кратко-, так и долгосрочные результаты в повседневной практике подтверждают важность и эффективность образовательного метода и построения такого пути междисциплинарного взаимодействия, когда узкие специалисты, врачи первичной медико-санитарной помощи и все остальные заинтересованные стороны могут совместно координировать терапевтический подход для обеспечения наиболее персонализированного контроля и лечения бронхиальной астмы.

Guarnaccia S., Pecorelli G., Bianchi M. et al. (2017) IOEASMA: an integrated clinical and educational pathway for managing asthma in children and adolescents. *Ital. J. Pediatr.*, 43(1): 58.

Олег Мартышин
www.umj.com.ua

Прием пробиотиков снижает риск развития экземы

Решающее значение для нормального созревания и последующего функционирования иммунной системы имеет своевременная обработка всевозможных антигенов. В последние годы урбанизация и глобальное снижение биоразнообразия окружающей среды привели к значительным изменениям микробиома человека. Результат этого изменения широко варьирует как в макромасштабных, географических, так и в микромасштабных средах обитания человека. Однако повсеместно растет число свидетелей того, что дисбиоз является основным фактором глобального увеличения воспалительных неинфекционных патологий, включая аллергические заболевания.

Экологическая нагрузка на разнообразие микроорганизмов поистине многогранна. Она отражена и в изменениях рациона (возросло потребление менее свежих, ферментированных и переработанных пищевых продуктов), в малоподвижном образе жизни (недостаточность витамина D, в редких контактах с природой и, соответственно, в снижении воздействия биологического разнообразия окружающей среды), а также в более широких социальных и экономических факторах дисбиотических изменений. Таким образом, при разработке индивидуальной стратегии восстановления микробиома важно учитывать основные факторы дисбактериоза, а пищевые добавки следует рассматривать в более широком экологическом контексте.

В октябре 2017 г. в журнале «Allergology International» опубликован обзор научных данных о значении пре-, про- и синбиотиков в вопросе профилактики развития аллергии. Многие международные экспертные организации, включая Американскую академию педиатрии (American Academy of Pediatrics), Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), Европейскую академию аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology), Продовольственную и сельскохозяйственную организацию ООН/Всемирную организацию здравоохранения, не оправдывают использование про- или пребиотиков для первичной профилактики аллергических заболеваний. С другой стороны, GRADE-ориентированные руководящие принципы

Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO) предлагают использование пробиотиков в период беременности и грудного вскармливания для первичной профилактики экземы у младенцев с высоким риском развития аллергических заболеваний (на основании положительного семейного анамнеза). WAO также рекомендует принимать пребиотики в целях первичной профилактики аллергии у детей, лишенных возможности грудного вскармливания.

Неблагоприятные условия на ранних этапах комменсальной колонизации в долгосрочной перспективе обуславливают многочисленные композиционные и функциональные различия в микробиоме кишечника, которые предшествуют возникновению экземы и астмы. Процесс формирования микробиома зависит от применения антибиотиков, перинатальных факторов окружающей среды, материнского микробиома



в период беременности и кормления грудью, способов вскармливания. Дозированное пероральное введение про- и пребиотиков в сочетании с диетой, богатой клетчаткой, может быть полезно для поддержания микробиомного гомеостаза. В свою очередь, это способствует снижению восприимчивости к пищевым аллергенам, обусловленным секреторными IgA и регуляторными Т-клетками (Treg) слизистой оболочки кишечника. В подтверждение этой гипотезы недавно выявлен аберрантный механизм иммунного ответа IgA на микробиом кишечника младенцев, предшествующий развитию аллергии у детей в возрасте до 7 лет.

Помимо индукции Treg и IgA, поддержание толерантности к пищевым антигенам требует защитной целостности эпителиального барьера, которая может быть усилена под воздействием анаэробов слизистой оболочки кишечника, таких как *Clostridium sporogenes*, *Bacteroides fragilis* иммуномодулирующей молекулы полисахарида А. Их взаимодействие оказывает мощный индукторный эффект на дифференциацию Foxp3 + Treg, тем самым способствуя повышению иммунотолерантности слизистой оболочки кишечника.

Другие местные комменсальные бактерии способны стимулировать врожденные сигнальные пути у хозяина путем прямого взаимодействия между клетками или путем секреции короткоцепочечных жирных кислот. Как раз для регуляции последних важна диета с вы-

соким содержанием клетчатки. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями, могут влиять как на количественное соотношение, так и на функциональные свойства кишечных клеток Treg и ингибировать провоспалительные реакции кишечных макрофагов. Оценка влияния пребиотиков с высоким содержанием клетчатки в данное время является стратегией будущих исследований.

Авторы проанализировали данные рандомизированных контролируемых исследований профилактического эффекта пробиотиков, основным критерием которых являлось развитие экземы или IgE-ассоциированной экземы. В большинстве экспериментов использовали одиночные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, а также их различные комбинации. Наиболее актуальные на сегодня результаты 17 исследований (4755 участников детского возраста) свидетельствуют о снижении относительного риска развития экземы при употреблении пробиотиков по сравнению с плацебо (ОР=0,78; 95% ДИ 0,69–0,89). При этом преимущество было наиболее очевидным при введении смеси пробиотических штаммов (ОР=0,54; 95% ДИ 0,43–0,68).

Олигосахариды материнского молока являются третьей по величине вещественной фракцией в его составе и служат субстратом для микроорганизмов микробиома младенца. Олигосахариды, иногда называемые естественными пребиотиками, до недавнего времени не были коммерчески доступны, и, соответственно, нет достаточного количества исследований их профилактического эффекта на развитие аллергии. Подобная ситуация сложилась и в отношении приема симбиотиков. Несмотря на употребление с пищей смеси пробиотиков, большинство исследователей не отметили четкого распределения микробиологического разнообразия в раннем возрасте. Вероятно, эффект проведения пробиотической профилактики существенно варьирует в зависимости от дозы, штамма и продолжительности курса и является лишь одним из аспектов решения проблемы дисбиоза.

Исключительно рекомендательный характер руководящих принципов WAO предполагает возможность оказания консультационной поддержки со стороны клиницистов тех семей, которые захотят отдать предпочтение использованию пребиотиков. Однако следует учесть, что на сегодняшний день отсутствует ясность при выборе наиболее эффективных штаммов, дозировок или оптимальной продолжительности лечения с использованием пребиотиков. В целом использование пре- или пробиотиков вряд ли может нанести вред здоровью даже в долгосрочной перспективе, однако пациенты должны знать, что положительные эффекты ограничены и возможности профилактики включают далеко не все аллергические состояния.

West C.E., Dzidic M., Prescott S.L., Jenmalm M.C. (2017) Bugging allergy; role of pre-, pro- and symbiotics in allergy prevention. *Allergol. Int.*, 66(4): 529–538.

Александр Гузий
www.umj.com.ua

Ингаляционные кортикостероиды не повышают риск переломов

У детей, которые ежедневно вынуждены применять ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) для лечения бронхиальной астмы (БА), риск переломов костей не выше, чем у их здоровых сверстников — к такому выводу пришли ученые из Клиники для больных детей (Hospital for Sick Children), Канада, в ходе своей новой работы. В то же время они отметили, что системное применение стероидов значительно увеличивает вероятность переломов. Полученные результаты представлены онлайн в журнале «JAMA Pediatrics».

Ежедневный прием ИГКС является золотым стандартом при длительной терапии детей с легкой персистирующей формой БА. В ходе предыдущих

$p=0,20$), как и недавний прием (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07; $p=0,53$) или прием в анамнезе в любой период жизни (ОР 1,00; 95% ДИ 0,91–1,11; $p=0,86$).

Прием системных стероидов повышал риск переломов костей на 17% (ОР 1,17%; 95% ДИ 1,04–1,33; $p=0,01$). Авторы работы обратили внимание, что такие результаты могут объясняться еще и тем, что системный прием гормональных препаратов часто необходим при тяжелой форме БА. При такой патологии у детей наблюдаются низкие уровни физической активности, что оказывает пагубное воздействие на прочность костной ткани. Ученые полагают, что следующие исследования должны быть посвящены изучению влияния тяжести заболевания на риск переломов. Авторы работы отметили некоторые ограничения исследования. В частности, данные о пациентах были получены из медицинской документации, что не позволяло оценить особенности питания пациентов, уровень обеспеченности витамином D и кальцием.



исследований ученые отметили, что у взрослых системное применение кортикостероидов приводит к развитию остеопороза и возникновению переломов. Эти выводы вызвали у специалистов обеспокоенность по поводу того, не оказывают ли аналогичное действие и ИГКС, тем более, что их принимают дети в критические периоды развития костно-мышечной системы. Исследований по данному вопросу было проведено немного, и их результаты оказались противоречивыми.

Для дополнительного изучения вопроса безопасности применения ИГКС в ходе данной работы ученые оценили медицинскую документацию 19 420 детей (возраст – 2–18 лет, 61% мальчики), у которых с апреля 2003 г. по март 2014 г. специалисты диагностировали БА. Первый перелом после определения БА наблюдался у 3884 детей, они составили 1-ю группу, оставшиеся 15 536 – 2-ю группу. В ходе работы ученые принимали во внимание пол пациента, возраст, социально-демографические факторы, а также прием системных стероидов или других препаратов. Оказалось, что текущий прием ИГКС не повышал риск перелома костей (относительный риск (ОР) 1,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–1,17:

Руководитель исследования доктор Наташа Грей (Natasha Gray) подчеркнула, что практикующие врачи, назначающие ИГКС для лечения БА, должны быть уверены в отсутствии связи между этими препаратами и риском переломов. Страх перед переломами не должен быть основанием для ограничения терапевтического применения ИГКС. Ученые отметили, что опасения по поводу безопасности применения ИГКС могут привести к отказу от своевременного лечения, неадекватному контролю над БА и потребности в системных стероидах. Эффективный контроль состояния больных с БА снижает вероятность обострений заболевания и приема системных стероидов. Следовательно, широкое применение ИГКС может способствовать снижению распространенности переломов у данной группы пациентов.

Gray N., Howard A., Zhu J. et al. (2017) Association between inhaled corticosteroid use and bone fracture in children with asthma. JAMA Pediatrics, Nov. 13 [Epub. ahead of print].

Hackethal V. (2017) No excess bone risk with inhaled steroids in kids. Medscape, Nov. 15 (<http://www.medscape.com/viewarticle/888682>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua



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

XI Международный Конгресс 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»



11 апреля

Кызылорда



13 апреля

Атырау



17 апреля

Семей



18 апреля

Усть-Каменогорск



20 апреля

Павлодар



16 мая

Костанай



18 мая

Караганда



23 мая

Уральск



25 мая

Актобе

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, эндокринология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, терапия

Конгресс-оператор:



цетиризин

ЗОДАК®

ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ



ДЕТСТВО ДОЛЖНО БЫТЬ ЯРКИМ

Состав:

Капли: 20 мл препарата содержат активное вещество – цетиризина дигидрохлорид 0,200 г.

Показания к применению:

Купирование симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита; купирование симптомов хронической идиопатической крапивницы.

Способ применения и дозы:

Капли 10 мг/мл, 20 мл:
Дети в возрасте 2 - 6 лет: 2,5 мг дважды в сутки (5 капель два раза в сутки).
Дети в возрасте 6 - 12 лет: 5 мг дважды в сутки (10 капель два раза в сутки).
Взрослые и подростки старше 12 лет: 10 мг однократно в сутки (20 капель).

Побочные действия:

утомляемость, головокружение, головная боль, сухость во рту, боли в животе, тошнота, диарея, сонливость, слабость, фарингит, ринит

Редко:

реакции гиперчувствительности, крапивница, агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, бессонница, судороги, нарушения движений, тахикардия, нарушение функции печени, увеличение содержания билирубина и активности печеночных ферментов (указанные побочные действия транзиторны и исчезали после отмены препарата), отек, увеличение массы тела.

Очень редко:

анафилактический шок, тромбоцитопения, возбуждение, тик, нарушение вкуса, обмороки, тремор, дистония, дискинезия, парестезии, нарушение аккомодации, снижение зрения, зуд, сыпь, ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема, дизурия, энурез, астения.

Перед назначением и применением препарата внимательно изучите инструкцию по применению

PK-ЛС-5№004167 от 15.07.2016 Без ограничения срока действия.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, производным гидроксизина или пиперазина; пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мл/мин); беременность, период лактации, детский возраст до 2 лет.

Лекарственные взаимодействия:

При сочетании цетиризина с глилизидом, диазепамом, азитромицином, теofilлином, кетоконазолом, эритромицином и псевдоэфедрином неблагоприятных клинически значимых взаимодействий не выявили.

Особые указания:

В терапевтических дозах клинически значимых взаимодействий со спиртом не продемонстрировано (при уровне спирта в крови 0,5 г/л). Тем не менее, при одновременном приеме алкоголя необходимо соблюдать осторожность.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении пациентам с эпилепсией и риском развития судорог. Метилпарагидроксибензоат и пропилапарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

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

Рекомендуется соблюдать осторожность людям, деятельность которых связана с повышенными требованиями к вниманию и быстрым реакциям (водители, машинисты, обслуживание механизмов, работы на высоте и т.п.). Также им нельзя превышать установленную врачом дозу.

Условия отпуска из аптек:
по рецепту

www.sanofi.kz TOO «Санофи-авентис Казахстан»
г. Алматы, ул. Фурманова, 187Б
Тел./Факс: +7 727 244 50 96

SANOFI